

Антибиотикорезистентность

Ольга Ершова

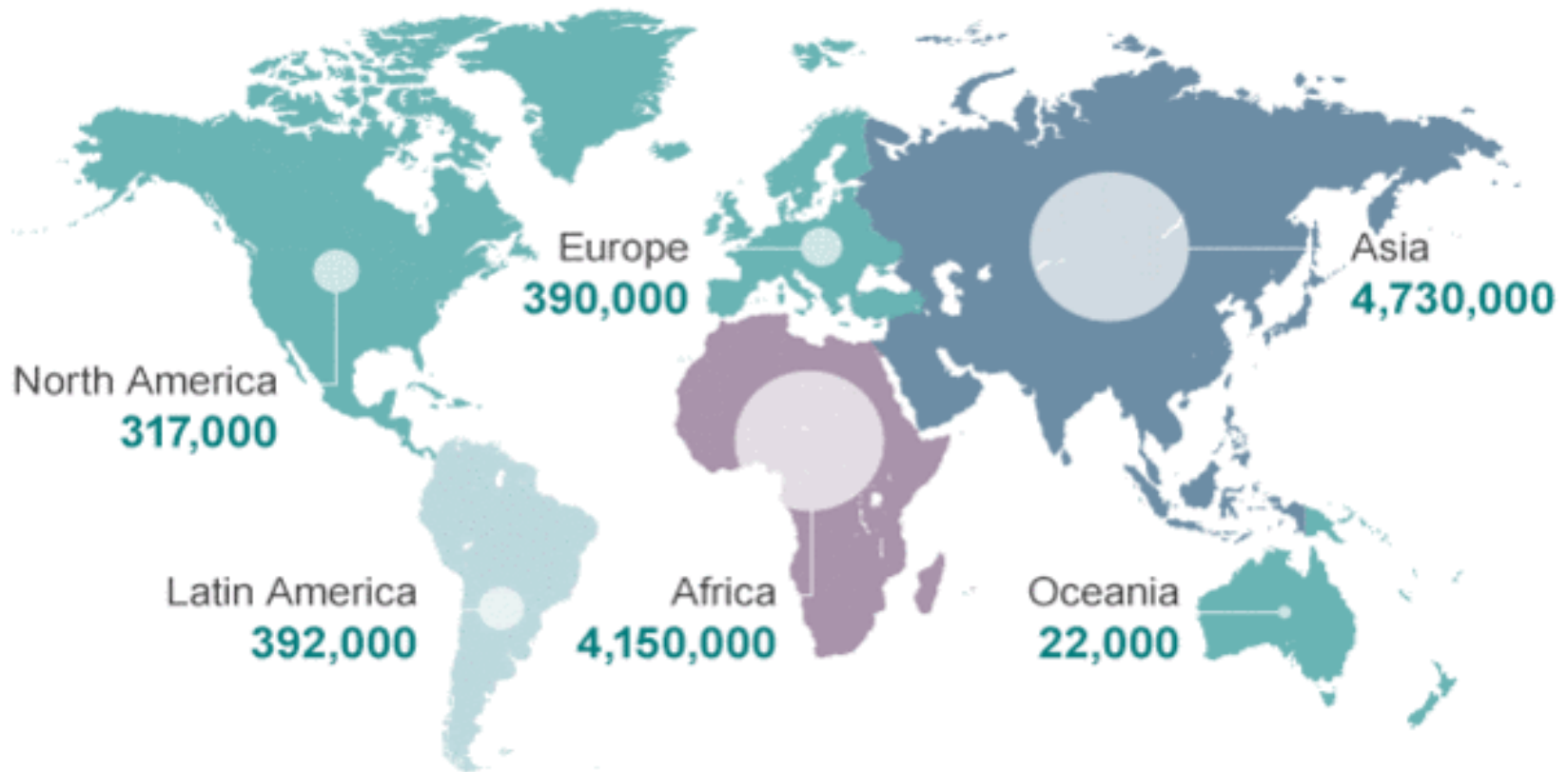
Новосибирск 15 октября 2016 года

Superbugs will 'kill every three seconds'

By James Gallagher

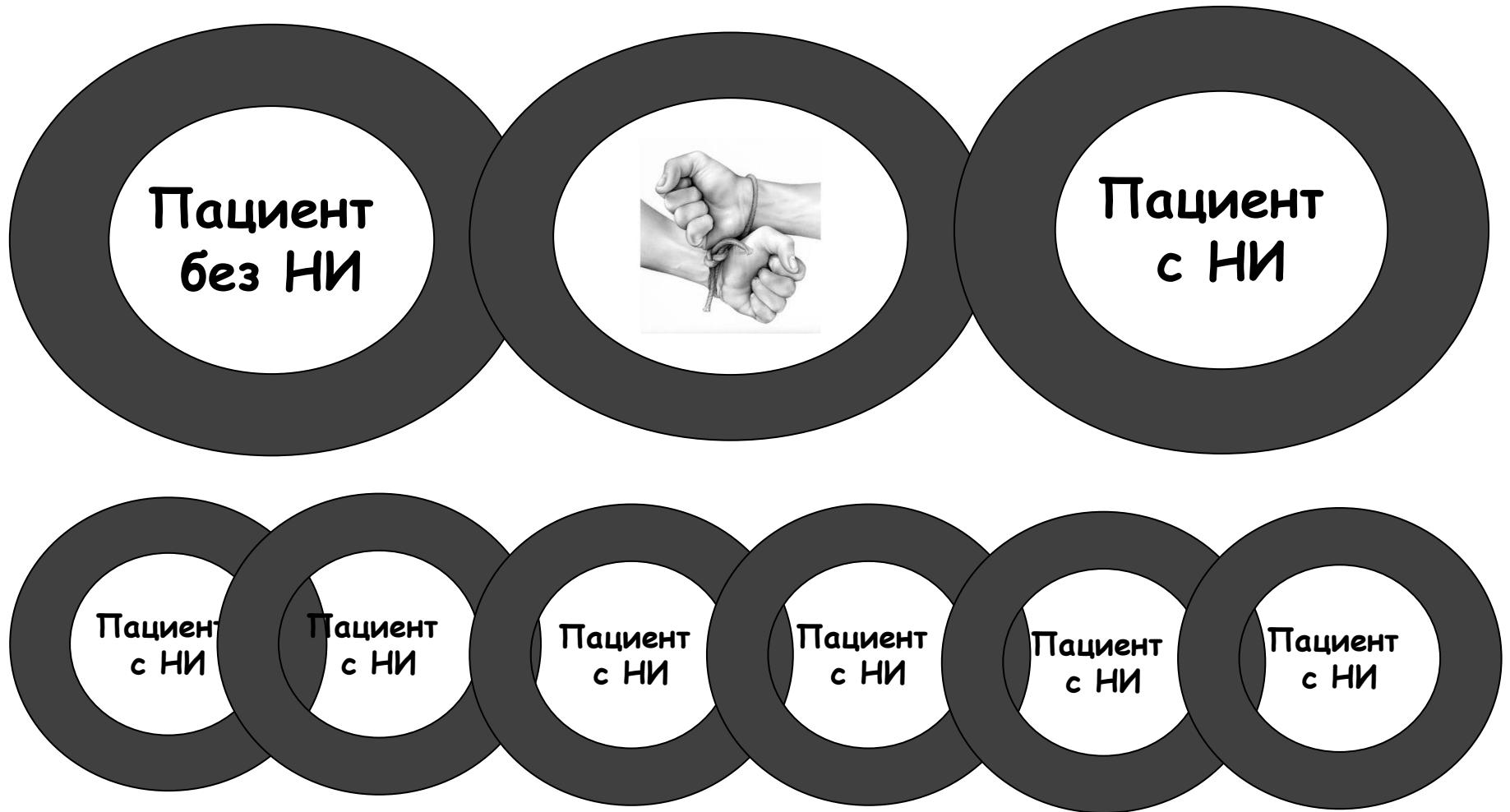
Health editor, BBC News website

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Source: The Review on Antimicrobial Resistance

Связанные одной цепью...



Низкий уровень ИК

Доминирование
MDR, PDR

Рост числа
инфицированных
пациентов



Отбор
резистентных
бактерий

Высокая
потребность в АБ

Селективное
давление

Как мы оцениваем ситуацию с резистентностью бактерий?



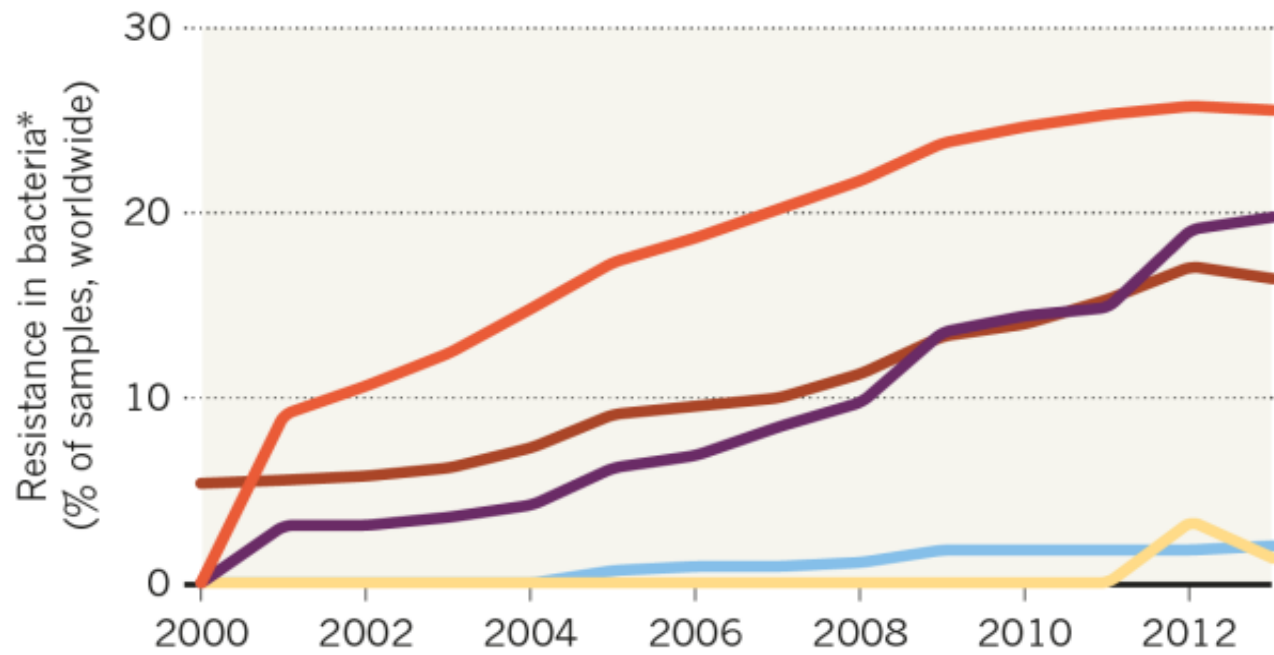
Антибиотикорезистентность



THE SPREAD OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

An increasing proportion of bacteria display resistance to common antibiotics.

- Fluoroquinolones
- Cephalosporins (3rd gen)
- Aminoglycosides
- Carbapenems
- Polymyxins



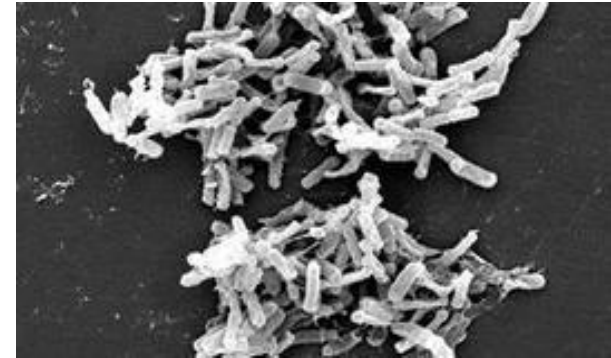
*Enterobacteriae, including *Escherichia coli*, *Klebsellia pneumonia*, *Enterobacter* and *Salmonella*



<http://www.nature.com/news/spread-of-antibiotic-resistance-gene-does-not-spell-bacterial-apocalypse-yet-1.19037>

Bad Bugs, No Drugs

E	<i>Enterococcus faecium</i>
S	<i>Staphylococcus aureus</i>
C	<i>Clostridium difficile</i>
A	<i>Acinetobacter baumannii</i>
P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
E	<i>Enterobacteriaceae:</i>



K. Pneumonia
E. Coli
Enterobacter spp
Proteus spp

Этиология ИСМП в России

- Наиболее частой причиной ИСМП в России являются грамотрицательные патогены. В их числе:
- *Pseudomonas aeruginosa* (34,6%), *Acinetobacter baumannii* (15,1%), и
- представители семейства *Enterobacteriaceae* (45,2%), в том числе
 - *Klebsiella pneumoniae* (13,8%),
 - *Escherichia coli* (12,8%)

Рост распространённости 1997 – 2012 г.г.

ESBL 26.0% до 79.9%

Рост распространённости VIM

Pseudomonas aeruginosa 0 до 28%

Рост распространённости OXA

Acinetobacter spp 0.5% до 44%

Данные НИИАХ, 2013 год

Исследовательская группа ERGINI, 2014 год

ESBL – *E. coli* – 68,2% *Klebsiella spp.* – 95,3%

Резистентность к КП у *E. coli* - 7%

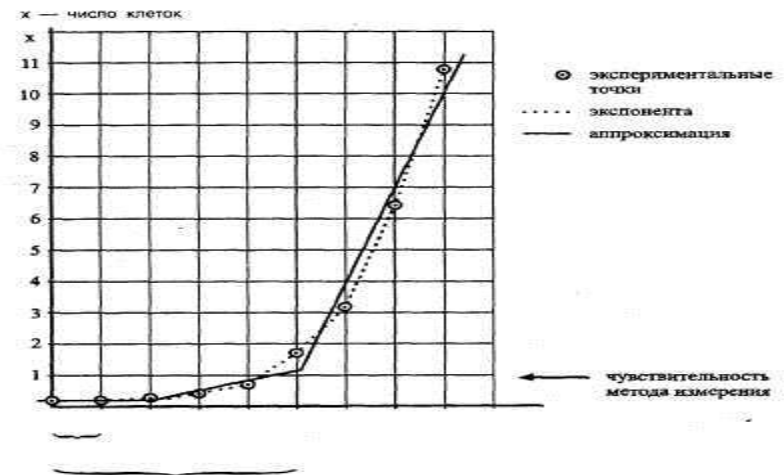
***Klebsiella spp.* – 14,6%**

***Acinetobacter spp.* – 65,3%**

«Trends in Antibiotic Resistance among Blood Isolates from ICU: Multicentre Study in Russian Hospitals, 2006-2012», ICAAC, 2014

*Предоставленные сами себе события
имеют тенденцию развиваться от плохого
к худшему
Закон Мерфи*

Эпидемическое распространение



Появление и распространение NDM

РФ: Санкт-Петербург, 2011-... гг. *

- В 2011-13 гг. множественные случаи инфекций, вызванных *K. pneumoniae* NDM-1

РФ: Смоленск, Краснодар, 2014-2015 гг.

- Разные виды: *K. pneumoniae* (большинство), *E. coli*, *E. cloacae*, *S. freundii*

Беларусь: Гомель, Могилев, Минск, 2014-2015 гг.

- *K. pneumoniae* множество стационаров

THE LANCET Infectious Diseases

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

The emergence of MCR-1 heralds the breach of the last group of antibiotics, polymyxins, by plasmid-mediated resistance. Although currently confined to China, MCR-1 is likely to emulate other global resistance mechanisms such as NDM-1. Our findings emphasise the urgent need for coordinated global action in the fight against pan-drug-resistant Gram-negative bacteria.

Появление плазмид-опосредованной резистентности к колистину MCR-1 у животных и людей в Китае: микробиологические и молекулярно-биологические исследования

Появление MCR -1 исключает последнюю линию антибиотиков - полимиксины. Локализация гена на плазмиде предвещает глобальное эпидемиологическое распространение, как NDM-1. Наши выводы подчеркивают настоятельную необходимость скоординированных глобальных действий в борьбе с лекарственно устойчивыми грамотрицательными бактериями

**Colistin resistance was discovered in pigs,
which are routinely given the antibiotics
in China**

**Резистентность к колистину
была обнаружена в Китае**



Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds

RL Skov¹, DL Monnet²

1. Department of Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

2. Office of Chief Scientist, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

Correspondence: Robert L. Skov (rsk@ssi.dk)

Citation style for this article:

Skov R, Monnet D. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21(9):pii=30155. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155>

Article submitted on 01 March 2016 / accepted on 03 March 2016 / published on 03 March 2016

C. Humans



Плазмида резистентности к колистину (MCR-1 ген): три месяца спустя, история продолжается.....

Countries shown in colour have reported at least one isolate with the *mcr-1* gene [1-30].

First US Case of E coli Resistant to Last-Resort Antibiotic

May 26, 2016

The case involves a 49-year-old woman treated at a clinic in April for a urinary tract infection. A urine culture revealed a strain of *Escherichia coli* that was later found to be resistant to colistin.

**"It is the end of the road for antibiotics unless we act urgently» ... CDC
Director Thomas Frieden, MD, MPH**

Это конец пути антибиотиков, если не начать действовать срочно

<http://www.medscape.com/>

**« ...устойчивость к противомикробным
препаратам представляет собой замедленное
цунами»**

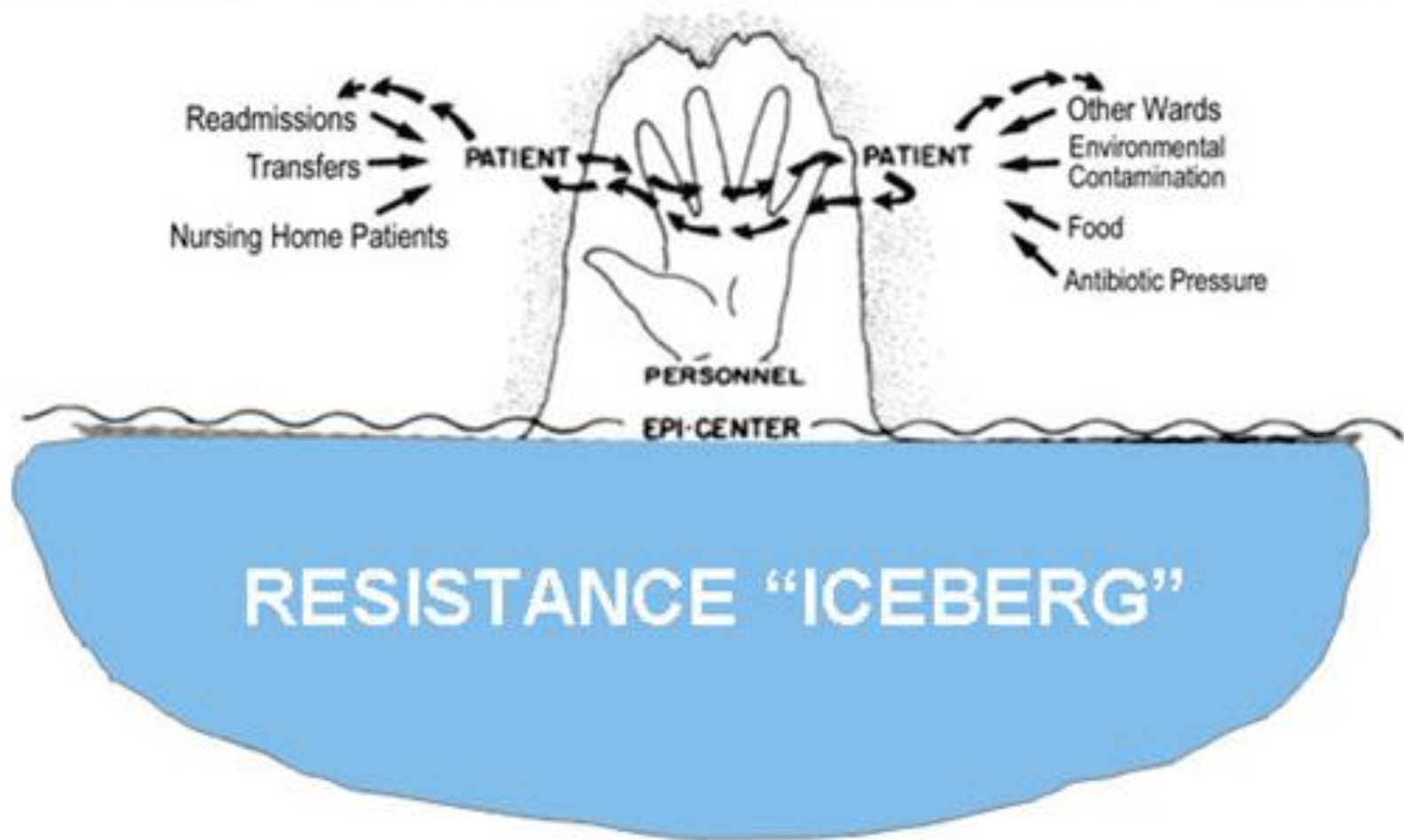


2016 г.,
Доктор Маргарет Чен
Генеральный директор
ВОЗ

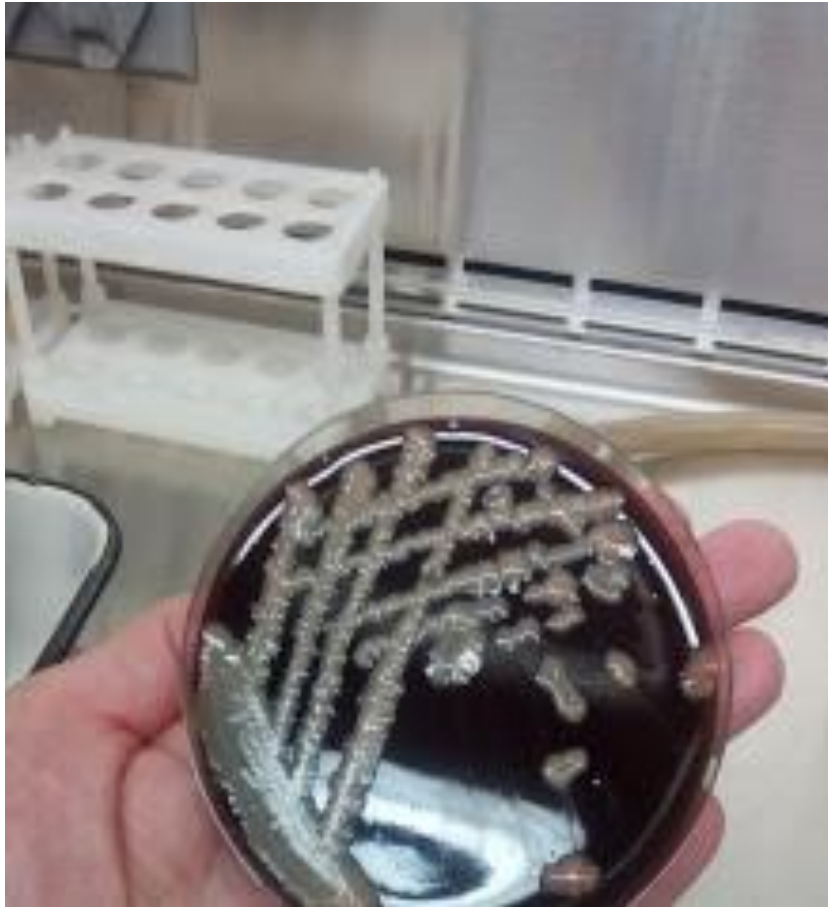
<http://www.who.int/dg/speeches/2016/antimicrobial-resistance-un/ru/>



The Dynamics of Antibiotic Resistance



Weinstein R. A. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics //Emerging infectious diseases. – 2001. – T. 7. – №. 2. – C. 188.



Микроорганизм: Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae Номер изолята: 2

Биоматериал: эндотрахеальный аспират Материал получен: 24.05.2014

Комментарии:

Идентификация	Время анализа:	4,00 час(ов)	Статус:	Завершен
Микроорганизм	Вероятность: 99%	<u>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</u>		
Обсемененность:	Биономер:	6605730653564010		
Сообщения об анализе ИН				

Чувствительность	Время анализа: 6,25 час(ов)				Статус:	Завершен
Антибиотик	МИК	Категория	Антибиотик	МИК	Категория	
Ампициллин	>= 32	R	Амикацин	>= 64	R	
Ампициллин/сульбактам	>= 32	R	Гентамицин	>= 16	R	
Цефуроксим	>= 64	R	Тобрамицин	>= 16	R	
Цефуроксим аксетил	>= 64	R	Налидиксовая кислота	>= 32	R	
Цефоситин	8	*R	Ципрофлоксацин	>= 4	R	
Цефтазидим	>= 64	R	Тетрацилин	>= 16	R	
Цефтриаксон	>= 64	R	Тайгецилин	>= 8	R	
Цефоперазон/сульбактам	>= 64	R	Нитрофурантоин	>= 512	R	
Цефепим	16	*R	Хлорамфеникол	>= 64	R	
Эртапенем	>= 8	R	Триметоприм/сульфаметоксазол	>= 320	R	
Имипенем	4	*R				

+ = прогнозируемый препарат * = изменено AES ** = изменено пользователем

Выводы AES		
Достоверность:	Согласованный	
Фенотип:	БЕТА-ЛАКТАМЫ	УСТОЙЧИВЫЙ КАРБАПЕНЕМЫ (НЕПРОНИЦАЕМОСТЬ), БЛРС + КАРБАПЕНЕМАЗА (МЕТАЛЛО- ИЛИ КРС)
	АМИНОГЛИКОЗИДЫ	УСТОЙЧИВЫЙ GEN TOB NET AMI (AAC(6)+7)

Формирование резистентности

Антимикробные средства

Антибиотики

В-лактамы
Аминогликозиды
Фторхинолоны
Гликопептиды
Макролиды
Линкозамиды
Тетрациклины
Полимиксины

Избирательно
действуют на
микробную клетку



БИОЦИДЫ

Антисептики
Дезинфектанты
Консерванты

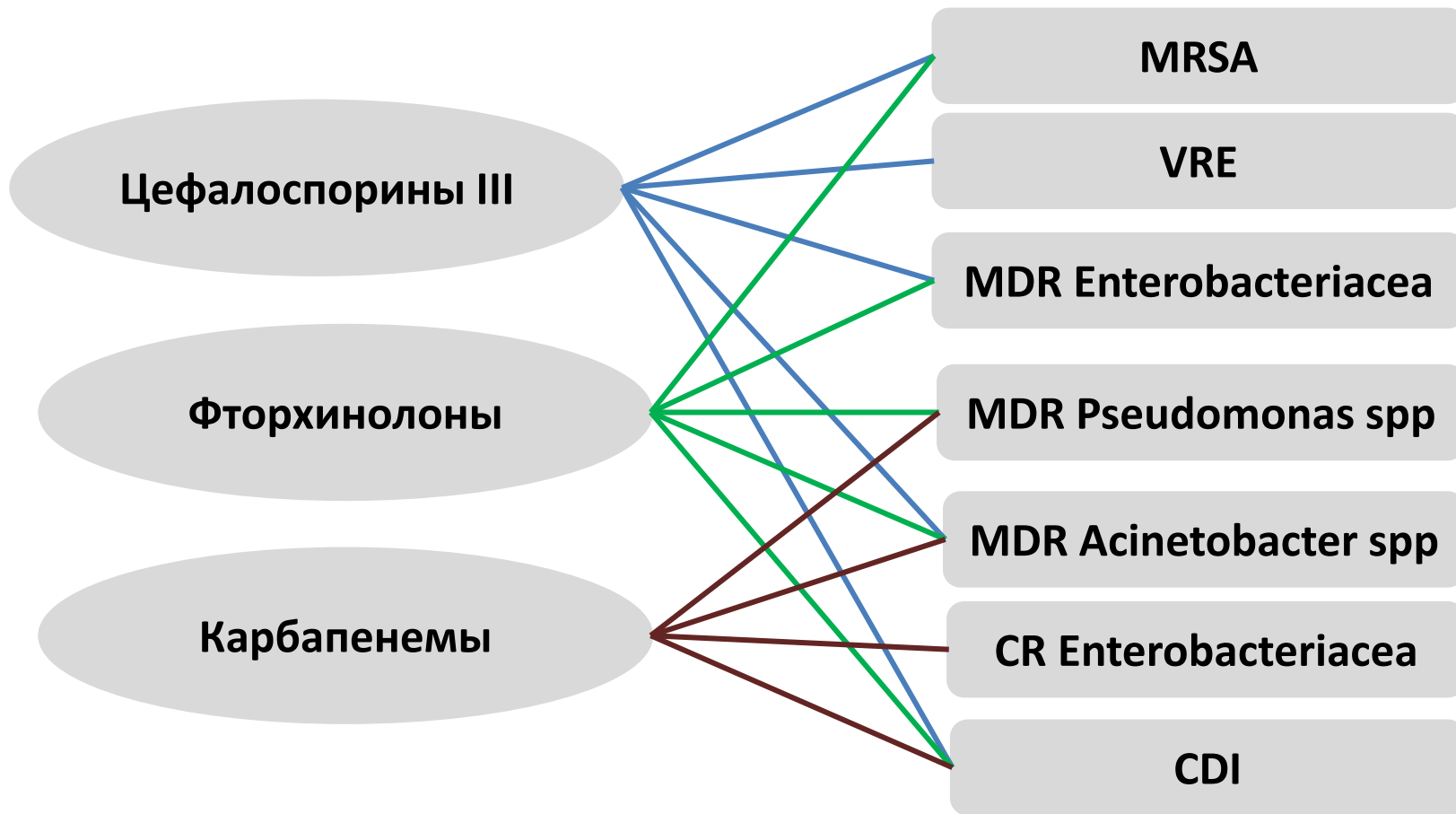
Не избирательно
действуют на
микробную клетку

	Антибиотики	Антисептики	Дезинфектанты
Происхождение	Природные синтетические	Природные синтетические	Синтетические
Воздействие	Специфическое – внутри микробной клетки	Неспецифическое – на коже/ слизистой и ране	Неспецифическое – на неживом предмете
Применение	Системное	Местное	Обработка поверхности
Механизм действия	Наличие мишени действия в клетке	Множественное воздействие на мембрану и цитоплазму микробной клетки, приводящее к ее гибели	
Резистентность	Генетическая	Модификационная – изменение структуры клеточной стенки и образование биопленок	

АБ-ТЕРАПИЯ



Селекция резистентности

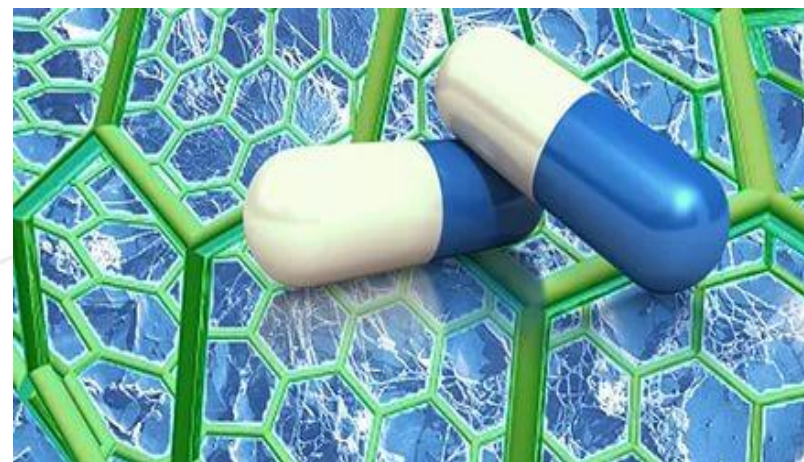


Рациональное использование антибиотиков: баланс между пациентом и экологией отделения

Кому? Когда? Как много? Как долго?



The right antibiotic
for the right patient,
at the right time,
with the right dose, and
the right route, causing
the least harm to
the patient and future patients



ТО, ЧТО НУЖНО ТОМУ, КОМУ НУЖНО В НУЖНОЕ ВРЕМЯ

www.cdc.gov/getsmart/healthcare/inpatient-stewardship

Что следует учесть делая выбор антибактериального препарата?

1. Локализация очага инфекции
2. Вероятный возбудитель
3. Чувствительность возбудителя инфекции к антимикробным препаратам
4. Способность препарата проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях (СМЖ, легкие, мягкие ткани, кости...)

Антибактериальный препарат

1. Активен в отношении вероятного возбудителя
2. Способен проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях (СМЖ, легкие, мягкие ткани, кости...)
3. Путь введения

Польза и ограничения микробиологического исследования

Микробиологическая лаборатория:

Выделение возбудителя из образца – забор материала и преаналитика

Определение чувствительности
выделенной культуры к антибиотикам *in vitro* –
фенотип резистентности

Польза и ограничения микробиологического исследования

Лечащий врач:

Оценка клинического значения выделенного патогена

Оценка фенотипа резистентности и прогнозирование эффективности антимикробной терапии

IN VITRO



Рис.5. Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис.6. *E. coli* с БЛРС. Зона подавления роста отсутствует

IN VIVO



- Цель определения чувствительности - прогнозирование эффективности антибактериальной терапии инфекций у пациентов
- Существуют различия между микробиологической и клинической чувствительностью/устойчивостью микроорганизмов

Резистентность

Биологическая

Сохранение жизнеспособности отдельными изолятами при концентрациях АБ, которые подавляют рост большинства штаммов

ФК/ФД

Нечувствительность к терапевтическим концентрациям АБ в биологических тканях и жидкостях

Клиническая

отсутствие эффекта от антимикробной терапии

Природная резистентность

- Анаэробные бактерии – аминогликозиды
- *Enterococcus faecium* – β -лактамы
- *Stenotrophomonas maltophilia* – карбапенемы
- *Serratia marcescens*, *Proteus spp.* – полимиксин (колистин), тетрациклин (тайгециклин)
- *Pseudomonas aeruginosa* – хлорамфеникол, триметоприм
-



Распространенные

МЕХАНИЗМЫ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ

Расщепление

Некоторые бактерии образуют белки, дезактивирующие антибиотик: примером этому являются бета-лактамазы. Эти бактериальные ферменты расщепляют бета-лактамное кольцо таких антибиотиков, как пенициллины и цефалоспорины, и тем самым делают антибиотик неэффективным.

Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) могут расщеплять большое число бета-лактамных антибиотиков. К числу важнейших продуцентов БЛРС относятся *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella spp.*

Преобразование

Бактерии могут за счет мутаций изменять целевые структуры антибиотиков и тем самым понижать способность активных веществ связываться. Измененная аминокислота в 30S субъединице рибосомы *Escherichia coli* является причиной того, что антибиотик стрептомицин больше не может связываться.

Выведение

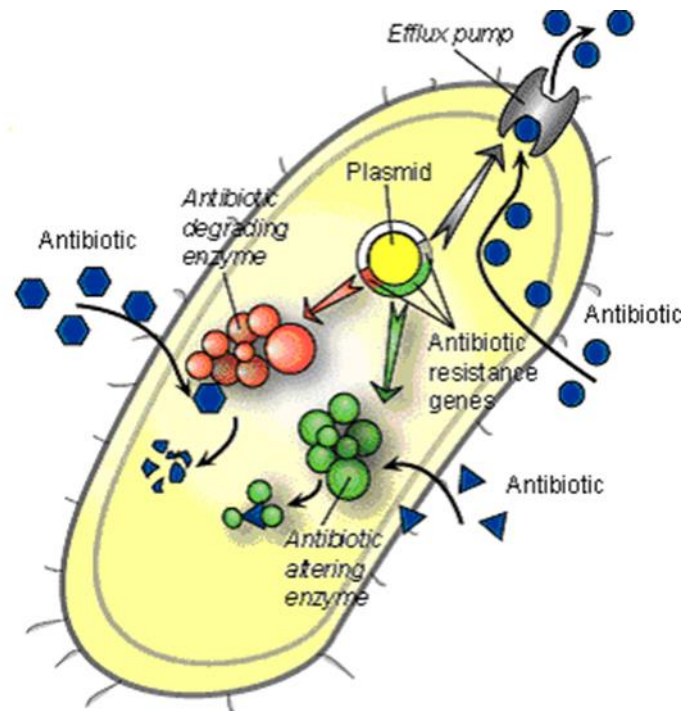
Бактерии могут образовывать специальные транспортные белки, т. н. эффлюкс-насосы. Эти белки выводят из клетки проникший в нее антибиотик. Так, например, энтеробактерии в состоянии вывести из клетки тетрациклин.

Блокировка

Бактерии изменяют проницаемость своих клеточных мембран. Следствие: снижение абсорбции антибиотиков, прежде всего бета-лактамов, аминогликозидов, фторхинолонов, сульфамидов и триметоприма.

Численное превосходство

Производится избыток тех белков, которые обычно инактивируются антибиотиком. Так клетка бактерии сохраняет свою функциональность.



Как определить, что мы имеем дело с приобретенной резистентностью?

- Основным параметром, характеризующим взаимоотношения между патогеном, антимикробным препаратом, является величина МПК препарата.
- МПК определяют как минимальную концентрацию, подавляющую видимый рост микроба.

- **Микроорганизм оценивается как чувствительный** к антибактериальному препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить **высокую вероятность эффективности терапии.**
- **Микроорганизм оценивается как умеренно-резистентный**, если уровень активности антибактериального препарата связан с **неопределенным результатом лечения.**
- **Микроорганизм оценивается как резистентный (устойчивый)** к антибактериальному препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить **высокий риск неэффективности терапии**

В пределах популяций отдельных видов бактерий EUCAST выделяет:

«Дикий» тип

(wild type - WT), к которому относятся микроорганизмы, лишенные мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному антибактериальному препарату.

«Недикий» тип

(non-wild type – NWT), к которому относятся микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному антибактериальному препарату.

Горизонтальный перенос генов резистентности

1. **Трансформацией** – приобретением и интеграцией в собственный геном свободных фрагментов чужеродной ДНК
2. **Трансдукцией** – переносом генов резистентности бактериофагами
3. **Конъюгацией** – переносом генов путем прямого контакта между бактериальными клетками (наиболее частый и эффективный механизм переноса генов резистентности с помощью плазмид)

Локализация генов резистентности

хромосомная

плазмидная

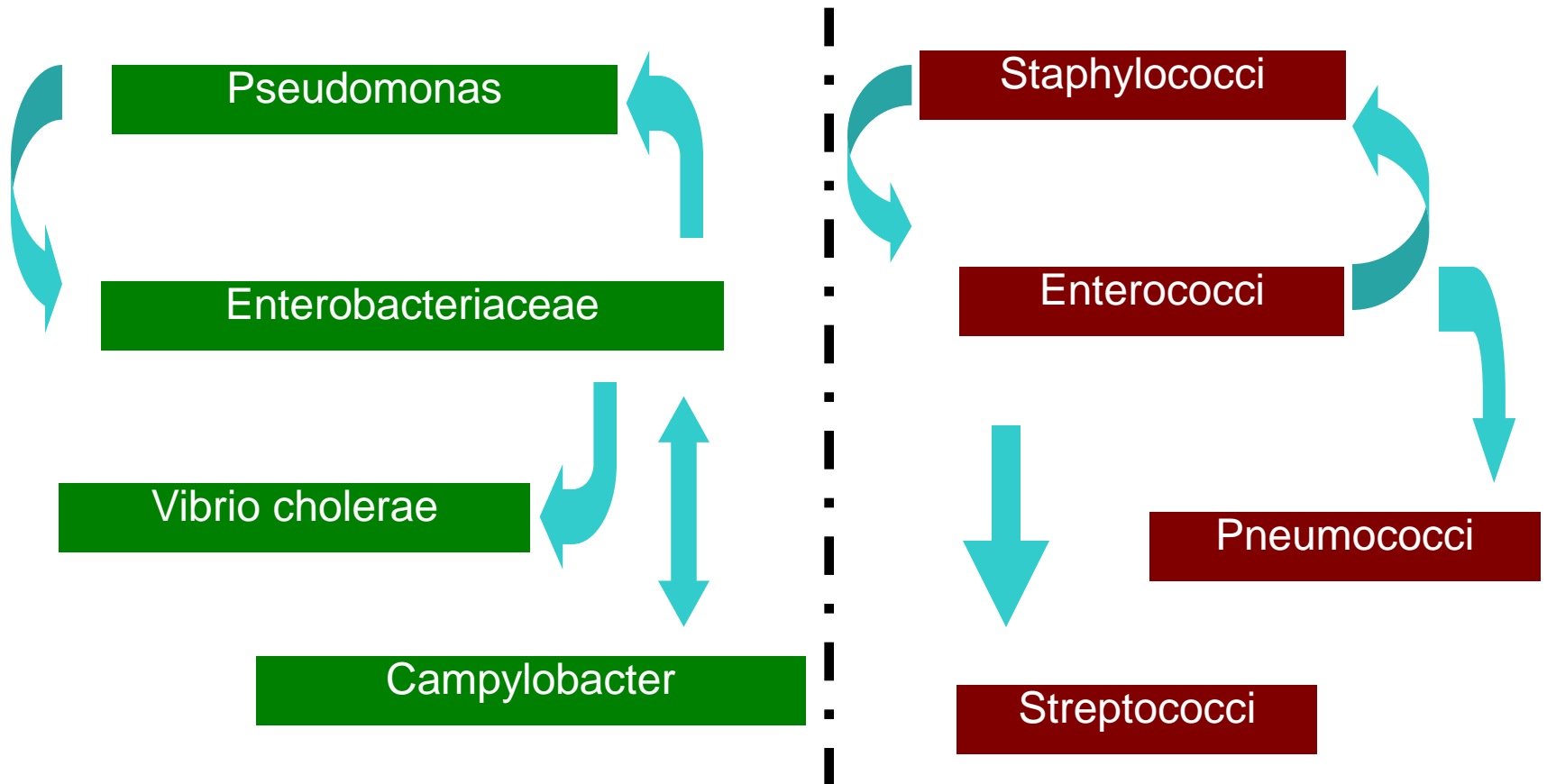
Локализация генов на
конъюгативных плазмидах
способствует их быстрому
горизонтальному
распространению

- В одной бактерии может быть много **плазмид** , и они чаще всего несут именно **гены устойчивости к антибиотикам**.
- Бактерии способны обмениваться плазмидами. Проникновение плазмиды в бактериальную клетку называется **трансформацией**.

Некоторые **бактериофаги** могут быть посредниками, переносящими генетический материал между особями. Такой способ переноса называется **трансдукцией**.

В ряде случаев геном **бактериофага** может встраиваться в геном бактерии, в течение нескольких поколений не убивая хозяйскую клетку

Genetic exchange of antimicrobial resistance genes



multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) pandrug-resistant (PDR) bacteria

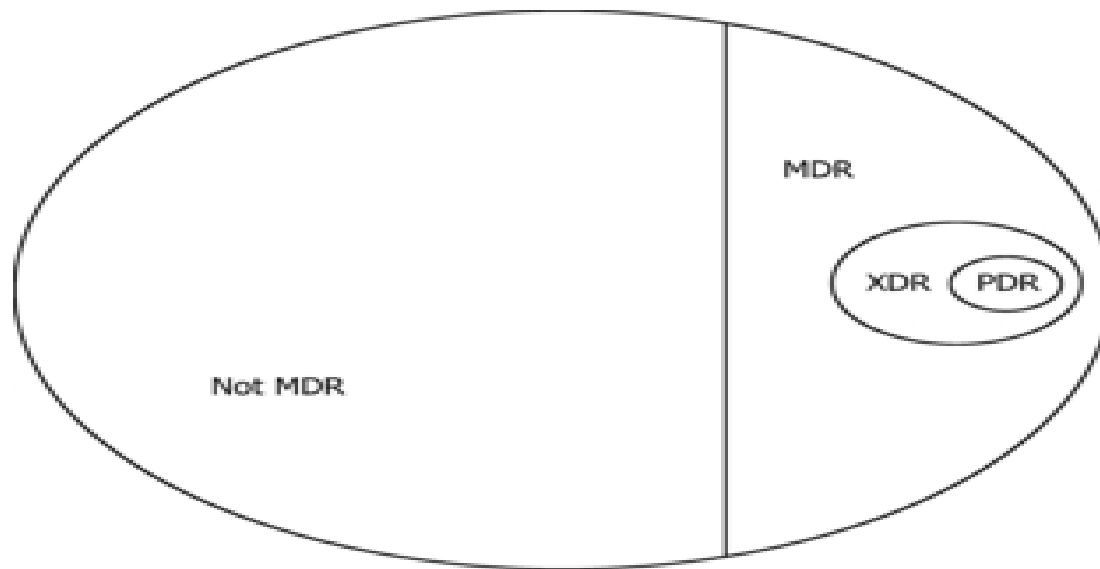


Diagram showing the relationship of MDR, XDR and PDR to each other.

Magiorakos A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance //Clinical Microbiology and Infection. – 2012. – T. 18. – №. 3. – C. 268-281.

- **Полирезистентные**
MDR (multidrug-resistant) –
нечувствительность (НЧ) к препаратам (≥ 1)
3 классов АБ
- **Экстремально резистентные**
XDR (extensively drug-resistant) –
НЧ к препаратам (≥ 1) всех за исключением
1-2 классов АБ
- **Панрезистентные**
PDR (pandrug-resistant) –
НЧ ко всем АБ всех классов

Выделение MDR, XDR, PDR

Грамположительные:

- *Staphylococcus spp.* – выявление устойчивости к оксациллину (MRSA), ванкомицину (VISA)
- *Enterococcus spp.* – выявление устойчивости к ванкомицину

Интерпретация результатов определения чувствительности *St.aureus vs CoNSt*

Резистентность к оксациллину, опосредованная наличием гена *tesA*

	Оксациллин, МПК, мг/л		
	Ч	Р	
<i>S. aureus</i> <i>S. lugdunensis</i>	≤2	≥4 >2	CLSI, 2014 EUCAST
Коагулазо(-) стафилококки (кроме <i>S. lugdunensis</i>)	≤0,25	≥0,5 >0,25	CLSI, 2014 EUCAST

Интерпретация результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp.

Резистентность к оксациллину, опосредованная наличием гена *mecA*

Изоляты, резистентные к метициллину (оксациллину), являются резистентными ко всем β -лактамным препаратам.

Резистентность и к метициллину (оксациллину) обусловлена наличием гена *mecA*.

Изоляты, резистентные к метициллину (оксациллину), являются резистентными ко всем карбапенемам.

Интерпретация результатов определения чувствительности *Staphylococcus spp.*

МПК ванкомицина 2 мг/л – значение эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), разграничивающее популяцию "дикого" и "недикого типа".

Клиническая эффективность терапии инфекций, вызванных такими штаммами, может быть сниженной.

Терапия тяжелых инфекций, вызванных штаммами стафилококков с более высокими значениями МПК (умеренно резистентные штаммы, GISA), может быть неэффективной даже при использовании повышенных доз ванкомицина и тейкопланина.

***Staphylococcus spp.* резистентный к гликопептидам**

VRSA (Vancomycin Resistance *S. aureus*) при МПК ванкомицина > 16 мг/л опосредована приобретенным *vanA* геном тейкопланин – R

Сниженная чувствительность к ванкомицину (гликопептидам)

VISA (Vancomycin Intermediate S. a*ureus*) /

GISA (Glycopeptide Intermediate S. a*ureus*) – МПК ванкомицина = 8 мг/л

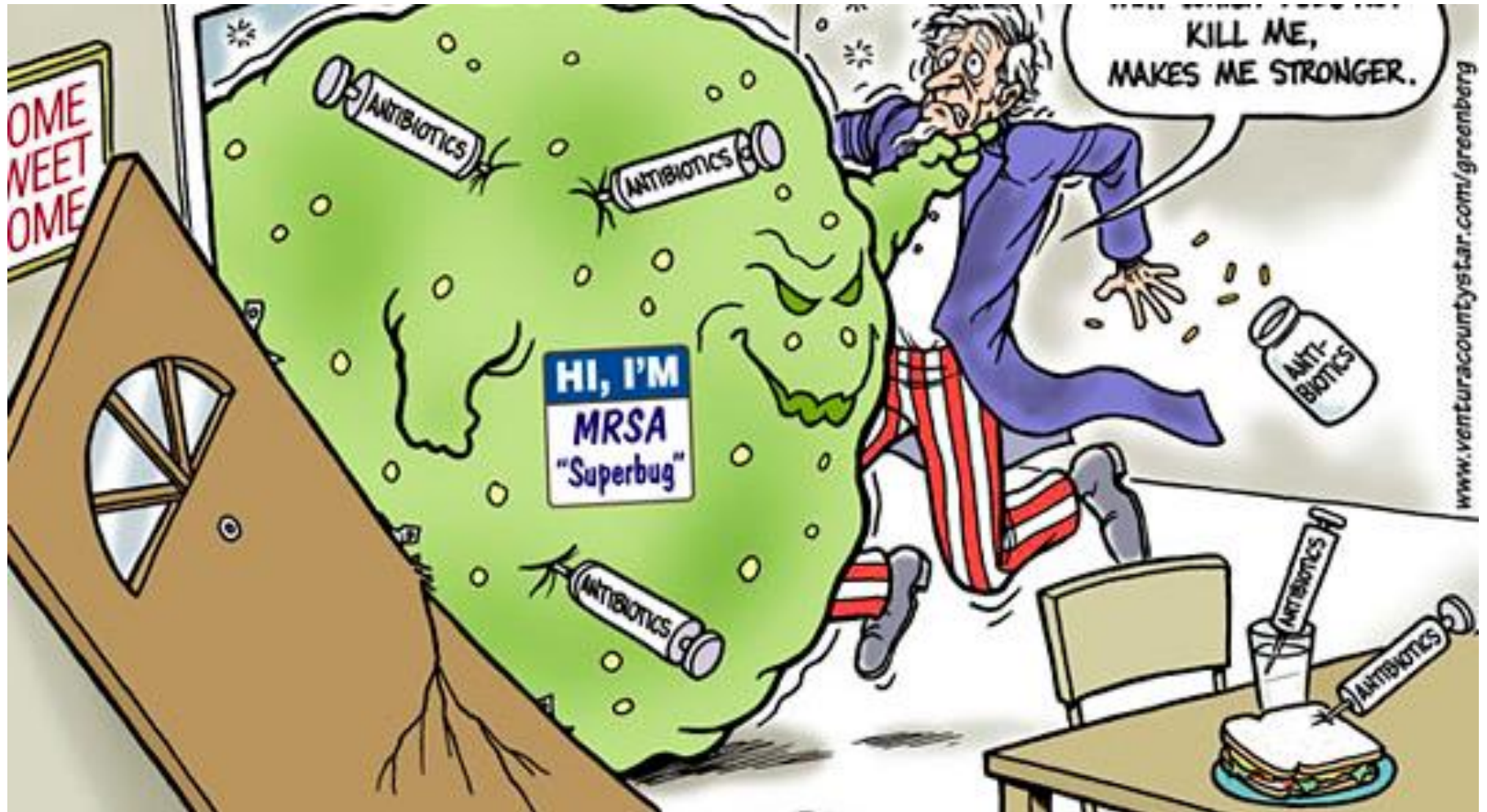
Hetero-VISA – субпопуляция со сниженной чувствительностью в чувствительной популяции МПК ванкомицина – обычно 4 мг/л не выявляются стандартными фенотипическими методами

Выделение MDR, XDR, PDR

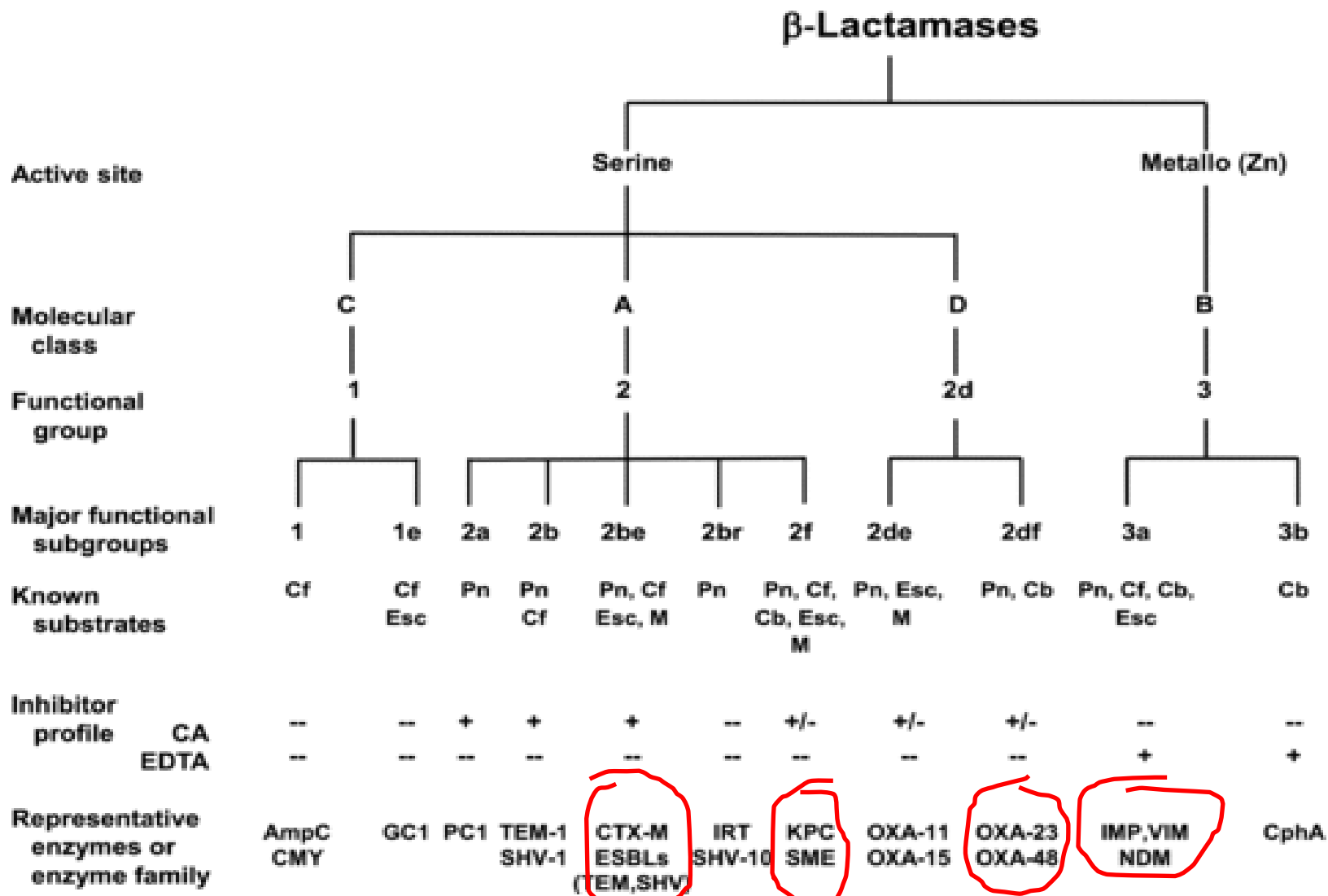
Грамотрицательные:

- *Enterobacteriaceae*, Неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*)
- Выявление ESBL, AmpC
- Выявление карбапенемаз

Приобретенные bla (b-лактамазы)



β-lactamases



Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β-lactamases //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2013. – T. 1277. – No. 1. – C. 84-90.

Клинически значимые приобретенные bla (β-лактамазы)

- В-лактамазы расширенного спектра (**ESBL**)
класс А и D

CTX-M, TEM, SHV у *Enterobacteriaceae*

- **Плазмидные AmpC** цефалоспорииназы (класс C)

- **Металло-β-лактамазы** (класс B)

VIM, IMP, NDM у ГОБ

- **OXA** карбапенемазы (класс D)

у *Acinetobacter spp. and Enterobacteriaceae*

- **KPC** карбапенемазы (класс A) у
Enterobacteriaceae

Антибиотикограмма ГОБ с детерминантами резистентности

TABLE 3. Typical Antibiograms of ESBL, AmpC, and CPGNB Isolates^a

Antibiotic	ESBL producer	AmpC producer	CPGNB		
			KPC	NDM	OXA-48 group
Ampicillin	R	R	R	R	R
Ampicillin-sulbactam	R	R	R	R	R
Amoxicillin-clavulanate	V^b	R	R ^b	R	R
Piperacillin-tazobactam	V^b	R	R ^b	R	R
Cefoxitin	S	R	V/R	R	V/R
Cefazolin	R	R	R	R	R
Ceftriaxone or ceftazidime	R	R	R	R	V^c
Cefepime	R	S	R	R	V^c
Aztreonam	R	R	R	V/R^d	V
Ertapenem	S^e	S^e	R	R	R^c
Meropenem or imipenem	S^e	S^e	R	R	R^c
Ciprofloxacin or levofloxacin	V/R	V/R	V/R	V/R	V/R
Amikacin	V	V	V	V	V
Gentamicin	V	V	V/S	V	V
Tobramycin	V	V	V/R	V/R	V
Trimethoprim-sulfamethoxazole	V/R	V/R	V/R	V/R	V/R
Tigecycline	V/S	V/S	V/S	V	V/S
Colistin or polymyxin B	V/S	V/S	V/S	V/S	V/S
Ceftazidime-avibactam ^f	S	S	S	R	V/S
Aztreonam-avibactam ^f	S	S	S	S	V/S

^aCPGNB = carbapenemase-producing gram-negative bacilli; ESBL = extended-spectrum β -lactamases; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM = New Delhi metallo- β -lactamase; R = resistant; S = susceptible; V = variable; V/S = variable, often susceptible; V/R = variable, often resistant. Bolded fields indicate a typical susceptibility pattern that may be helpful in deducing the underlying resistance mechanism. In general, the antibiogram profile does not reliably distinguish the various CPGNB, and further confirmatory testing (eg, phenotypic or molecular [polymerase chain reaction]) is needed.

^bClass A enzymes, which include ESBLs and KPC, can test susceptible to β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations.

^cOXA-48 group CPGNB are difficult to detect because they may retain susceptibility to third- and fourth-generation cephalosporins and may have only slightly elevated minimum inhibitory concentrations (low level resistance) to the carbapenems.

^dMetallo- β -lactamases (class B), such as NDM, are intrinsically susceptible to aztreonam (a monobactam) but often test resistant because of coproduction of ESBLs in the same isolate.

^eESBLs and AmpC producers can test resistant to the carbapenems if associated with a porin loss or an efflux pump.

^fCeftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam are novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations that are not approved by the Food and Drug Administration yet.

Vasoo S., Barreto J. N., Tosh P. K. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2015. – T. 90. – No. 3. – C. 395-403.

Вторичные плазмидные Цефалоспориназы AmpC

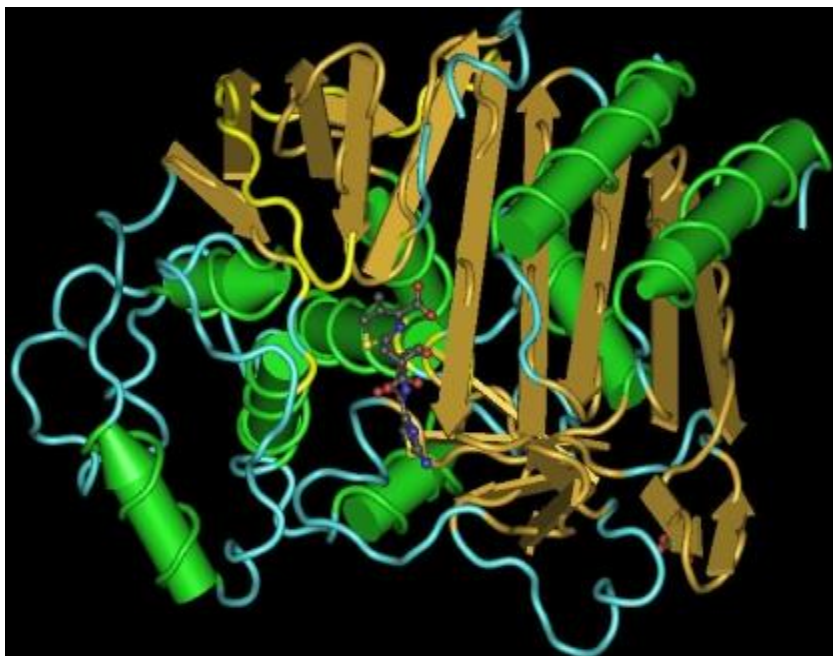


Diagram of AmpC from *E. coli* complexed with acylated ceftazidime

available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

AmpC , кодируемые хромосомными и плазмидными генами более эффективно гидролизуют цефалоспорины широкого спектра действия, чем ESBL

В настоящее время этот механизм устойчивости недооценивают

Jacoby G. A. AmpC β -lactamases //Clinical microbiology reviews. – 2009. – Т. 22. – №. 1. – С. 161-182.

Приобретенные AmpC

- Молекулярный класс C
- Функциональная группа 1
- Гидролизуют пенициллины и ЦС I-III
- **НЕ Чувствительны к ингибиторам или малочувствительны** (клавуланата, сульбактам, тазобактам)
- Множество генетических групп
- Экспрессируют конституционально
- Распространены среди Энтеробактерий

Фенотип резистентности

Ампициллин – R

Амоксициллин/клавуланат – R

Цефотаксим – R

Цефтазидим – R

Цефоперазон/сульбактам – R

Цефокситин – R

Цефепим – S

устойчивость к ЦС III и цефокситину, отсутствие синергизма с клавуланатом могут указывать на наличие приобретенных AmpC у *E.coli Klebsiella spp. Proteus mirabilis*

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к бета-лактамам у *Enterobacteriaceae*

Если изолят **резистентен** или умеренно-резистентен к любому из ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) или ЦС IV поколения (цефепим) и **чувствителен** к амоксициллину-клавуланату, ампициллину-сульбактаму или пиперациллину-тазобактаму, то он расценивается в соответствии с полученной категорией чувствительности, но **терапевтическом исходе не предсказуем для всех инфекций, за исключением ИМП**

- Продуценты **ESBL** часто относятся к категории чувствительных к комбинациям пенициллинов и ингибиторов β -лактамаз.
- Возможность использования комбинаций этих препаратов остается спорной и требует осторожного подхода.

Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp. и Morganella morganii

При выявлении изолятов, *in vitro*
чувствительных к цефотаксиму,
цефтриаксону или цефтазидиму, учитывая
риск селекции резистентности, необходимо
отметить **недопустимость использования**
данных препаратов в качестве монотерапии

Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp. и Morganella morganii

Селекция AmpC-дерепресированных цефалоспорин-резистентных мутантов может происходить во время терапии.

Использование **ЦС III поколения в комбинации с аминогликозидами** также может быть клинически **неэффективным** из-за селекции резистентных штаммов.

Комбинации **ЦС III поколения с фторхинолонами** могут быть более эффективными.

Риск селекции резистентных мутантных штаммов отсутствует или значительно снижается при использовании цефепима

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к аминогликозидам

Все энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* :

- При выявлении резистентности или **умеренной-резистентности к тобрамицину** и чувствительности к гентамицину и амикацину, представители **Enterobacteriaceae** должны рассматриваться как умеренно-резистентные к амикацину, а *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – как резистентные к амикацину

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам

Энтеробактерии

Если изолят резистентен к ципрофлоксацину,
то он рассматривается как резистентный ко
всем фторхинолонам

Выявление карбапенемаз

- Тесты для выявления продукции карбапенемаз у клинических изолятов энтеробактерий рекомендуется использовать в случаях обнаружения пониженной чувствительности к меропенему (МПК $>0,12$ мг/л; зона подавления роста <27 мм) или эртапенему (МПК $>0,12$ мг/л; зона подавления роста <25 мм).
- В целях получения эпидемиологических данных и осуществления инфекционного контроля, выявление карбапенемаз рекомендуется также проводить у всех нечувствительных к карбапенемам изолятов *Pseudomonas* и *Acinetobacter spp.*

Карбапенемазы

- Металло- β -лактамазы (MBL)
 - Класс B VIM IMP NDM
- Сериновые карбапенемазы
 - Класс A KPC
 - Класс D группа OXA 48 – Энтеробактерии
группа OXA 23, 58,- Ацинетобактер

Overview of Carbapenemase Enzyme Types in Enterobacteriaceae

Карбапенемазы Энтеробактерий

A (serine) KPC- Mainly found in *Klebsiella pneumoniae* (have been identified in other Enterobacteriaceae and nonfermenters)

B Zinc binding thiol –“MBLs” NMD-1 IMP-I VIM-1
Enterobacteriaceae and nonfermenters

D (serine) OXA-48 Enterobacteriaceae (other types of OXA carbapenemases mainly found in *Acinetobacter spp.*)

Morrill H. J. et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections //Open forum infectious diseases. – Oxford University Press, 2015. – C. ofv050.

Критерии оценки чувствительности *Enterobacteriaceae* к карбапенемам

Пограничные значения МПК мг/л

	Россия МУК 4.2-2004		США CLSI - 2014		Европа EUCAST - 2014	
	S	R	S	R	S	R
Имипенем	≤ 4	≥ 16	≤ 1	≥ 4	≤ 2	> 8
Меропенем	≤ 4	≥ 16	≤ 1	≥ 4	≤ 2	> 8
Эртапенем	≤ 2	≥ 8	≤ 0,5	≥ 2	≤ 0,5	> 1
Дорипенем			≤ 0,5*		≤ 1**	> 2

Все ли ясно?

* Kaniga K. et al. Worldwide experience with the use of doripenem against extended-spectrum-β-lactamase-producing and ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae: analysis of six phase 3 clinical studies //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Т. 54. – №. 5. – С. 2119-2124.

**The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016.
<http://www.eucast.org>

The carbapenem breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including the majority of carbapenemases). Some isolates that produce carbapenemase are categorised as susceptible with these breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorisation of susceptibility.

Carbapenemase detection and characterisation are recommended for public health and infection control purposes

Пограничные значения для карбапенемов в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию различных карбапенемаз). Однако при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазы, могут быть отнесены к категориям Ч и УР. В связи с этим, а также учитывая особое значение карбапенемаз и тенденцию роста их распространенности (в основном среди нозокомиальных штаммов), **выявление продукции карбапенемаз является строго рекомендуемым**

НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
 Результаты микробиологического исследования

Напечатано: 23.12.2013 10:04 GMT+03:00

казнач bioMérieux:

Имя пациента: Зуев М. П.
 Отделение: реан. (9 отд)
 Сборочный номер: 2157y14

Номер истории болезни: 5734/14
 Лечащий врач:
 Номер изолята: 1

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae* ssp *pneumoniae*

Комментарий: моча

1910 2014
 Материал: моча

Будет ли эффективной
 терапия
 мочевой инфекции
 (К.р.- 10^5)
 амикацином?

Идентификация	Время анализа: 4,00 час(ов)	Статус: Завершен
Микроорганизм	Вероятность 99% <i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp <i>pneumoniae</i>	
Обсемененность:	Биономер: 2607734653164010	
Сообщения об анализе ИН	10 ⁵	

Чувствительность		Время анализа: 5,50 час(ов)		Статус: Завершен	
Антибиотик	МИК	Категория	Антибиотик	МИК	Категория
Амикацилин	>= 32	R	Амикацин	16 I	(S) - R
Ампициллин/сульбактам	>= 32	R	Гентамицин	>= 16	R
Цефуроксим	>= 64	R	Тобрамицин	>= 16	R
Цефуроксим аксетил	>= 64	R	Налидиксовая кислота	>= 32	R
Цефокситин	>= 64	R	Ципрофлоксацин	>= 4	R
Цефтазидим	>= 64	R	Тетрациклин	<= 1	S
Цефтриаксон	>= 64	R	Тайгетциклин	<= 0,5	(S)
Цифроперазон/сульбактам	>= 64	R	Нитрофурантоин	>= 512	R
Цефепим	>= 64	R	Хлорамфеникол	>= 64	R
Эртапенем	>= 8	R	Триметоприм/сульфаметоксазол	>= 320	R
Имипенем	<= 1*	*R			

*= пропозированный препарат **= изменено AES ***= изменено пользователем

Выводы AES	
Достоверность:	Согласованный с изменениями
Фенотип:	БЕТА-ЛАКТАМЫ БЛРС + КАРБАПЕНЕМАЗА (МЕТАЛЛО- ИЛИ КРС), УСТОЙЧИВЫЙ КАРБАПЕНЕМЫ (НЕПРОНИЦАЕМОСТЬ)
	АМИНОГЛИКОЗИДЫ УСТОЙЧИВЫЙ GEN TOB NET AMI (AAC(6)?+?)

A microscopic view of several purple, rod-shaped bacteria with flagella, set against a dark blue background. The bacteria are arranged in various orientations, some in the foreground and others in the background, creating a sense of depth. The text is overlaid on the central part of the image.

End of the road
for antibiotics?