1 МГМУ им. И.М.Сеченова
Кафедра госпитальной терапии №2

Дисциплина по выбору

«Антибиотики и антимикробная терапия»

Тема 1

Основы антимикробной терапии (2 часть)

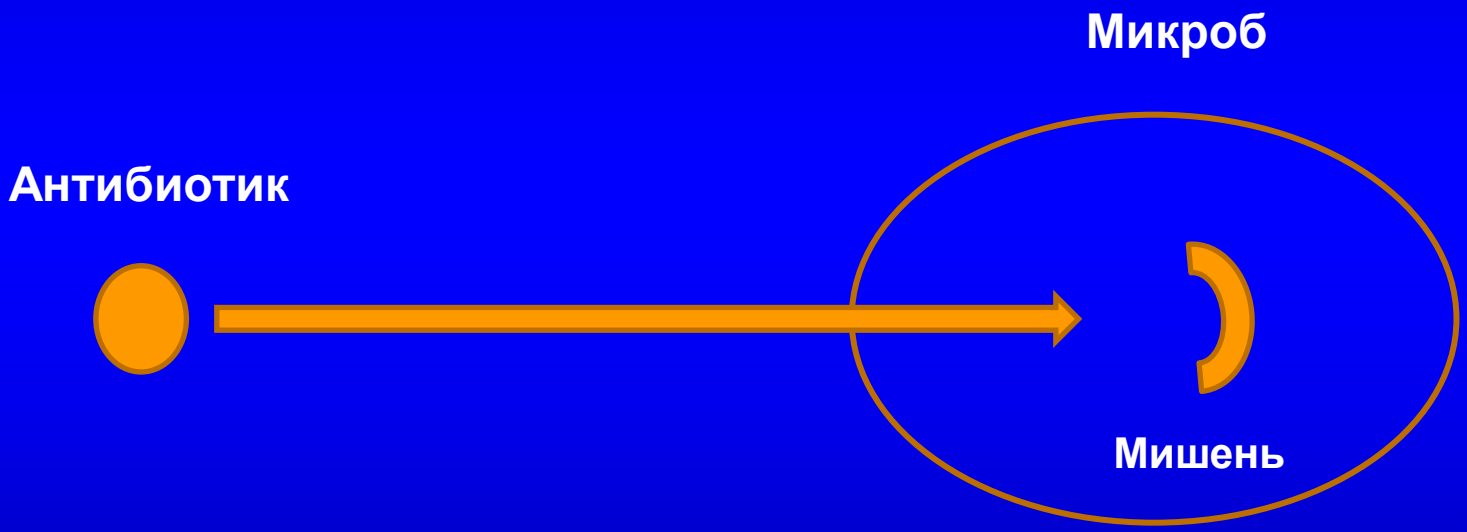
Яковлев С.В., профессор

Резистентность микроорганизмов

- Природная (генетическая)
  - Легко прогнозируется
  - Абсолютная неэффективность антибиотика

- Приобретенная (мутации, передача с плазмидами)
  - Сложно прогнозировать
  - Эффективность антибиотика слабо предсказуема

Возможные механизмы формирования у микробов устойчивости к антибиотикам



Механизмы резистентности

- **Ферментативная инактивация** антибиотика
  - Бета-лактамазы (S.aureus, грамотрицательные энтеробактерии)
  - Аминогликозид-модифицирующие ферменты
- **Модификация мишени действия антибиотика**
  - Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
    - Устойчивость стафилококков к оксациллину
    - Устойчивость пневмококков к пенициллину
- **Нарушение проницаемости** внешних структур микробной клетки – утрата поринового канала
  - Устойчивость *P.aeruginosa* к имипенему
- **Активное выведение** антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы)
  - Устойчивость *S.pneumoniae* к азитромицину
  - Устойчивость *P.aeruginosa* к меропенему

Когда появились микробы, устойчивые к антибиотикам?

1. Сразу после начала применения первого антибиотика
2. Через несколько лет после появления антибиотиков
3. В последние 20-30 лет, когда стали очень широко применять антибиотики
4. Не знаю, но думаю, что очень давно

Микроорганизмы были выявлены в подледных озерах Антарктиды Восток и Дейвиса

- Озера находятся подо льдом толщиной 3-4 км
- Вода озер была изолирована от окружающей среды около 15 млн лет

- Найдены бактерии близкородственные кишечной палочки – они продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и проявляли устойчивость к пенициллинам, цефалоспоринам, фторхинолонам, аминогликозидам

- Первые гены устойчивости к антибиотикам появились у микроорганизмов очень давно, сотни миллионов и даже миллиардов лет назад

  Метагеномный анализ строго аутентифицированной древней ДНК из 30 000-летних берингийских отложений вечной мерзлоты позволил идентифицировать весьма разнообразную коллекцию генов, кодирующих устойчивость к β-лактамам, тетрациклину и гликопептидным антибиотикам.

  D'Costa V, e.a. Nature. 2011;477:457-61

Устойчивость к антибиотикам –

естественное свойство микроорганизмов

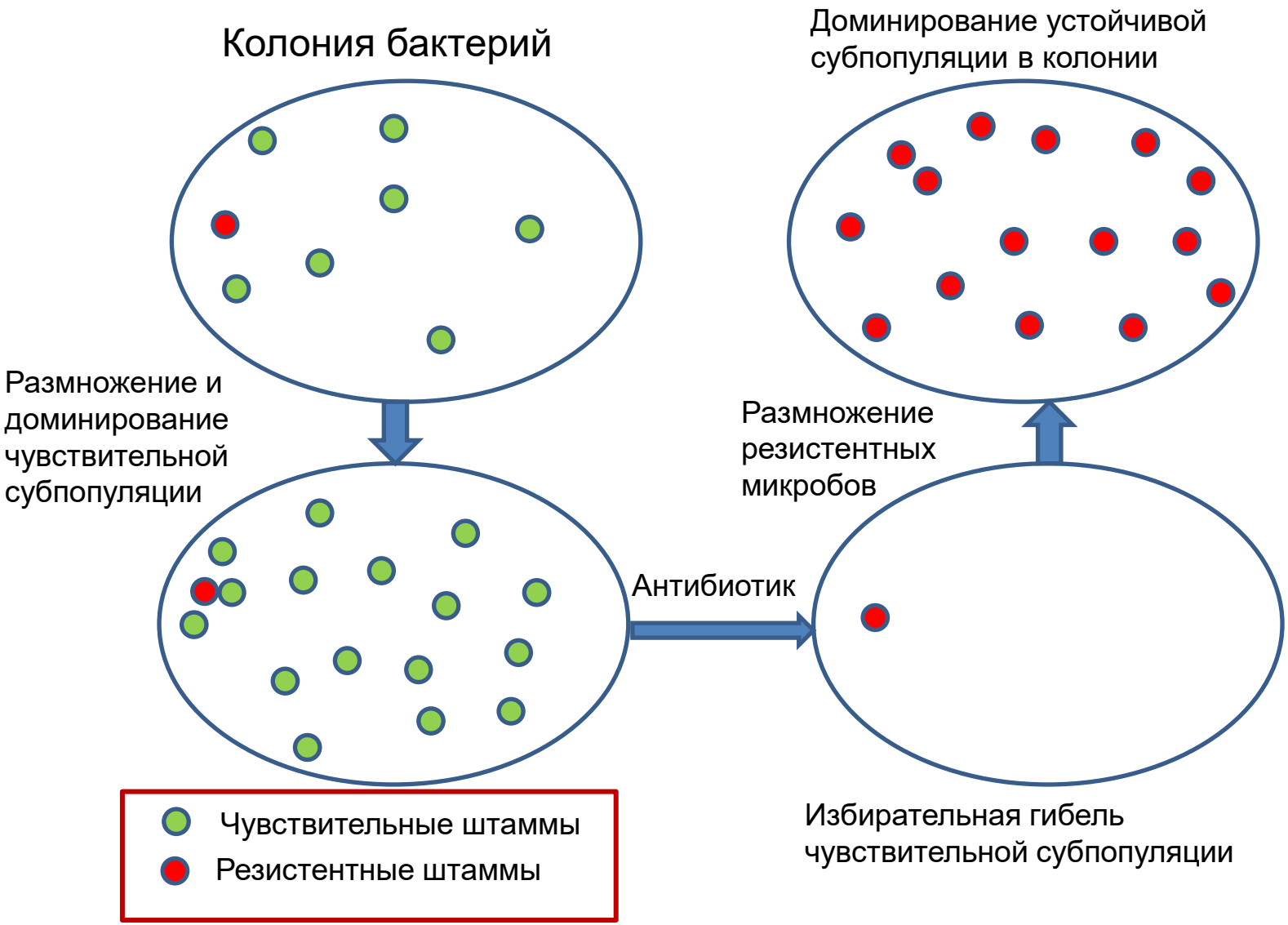
Способы микробов выживать в присутствии антибиотиков

- Приобретение генов устойчивости
  - Мутации
  - Внехромосомная передача с плазмидами от другихз микробов
- Клетки персистеры

- Временно:
  - споры
  - сессильные формы бактерий в составе биопленки

- Как устойчивые микробы распространяются и становятся доминирующими ?
  - Селекция (отбор)

Селекция (отбор) резистентных штаммов

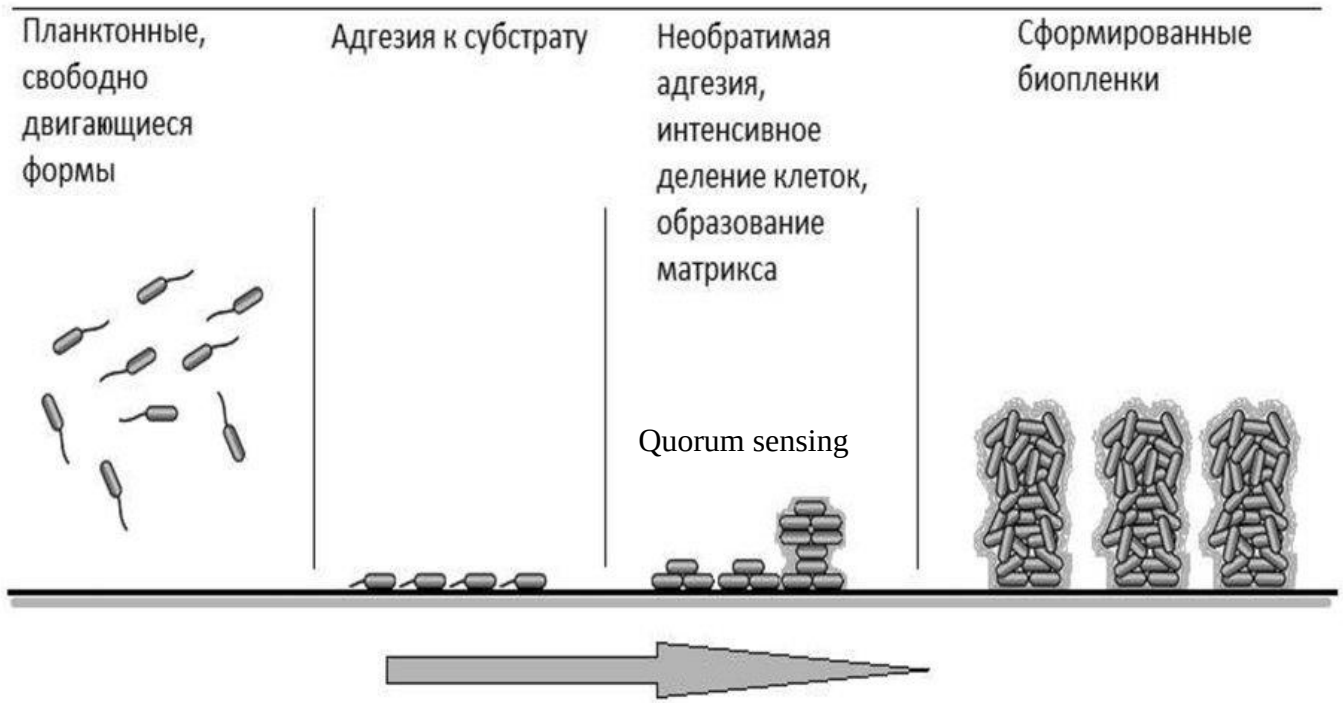


Основные формы существования и жизнедеятельности бактерий

- Планктонные – свободноживущие
- Сессильные – в составе биопленки

СХЕМА ФОРМИРОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК

В.В.Гостев, С.В. Сидоренко (*Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург,2010)*



Источник: https://en.ppt-online.org/122261

Особенности бактерий в сессильной форме

- Низкая пролиферативная активность или ее полное отсутствие
  - Невозможность выделить бактерии традиционными методами
    - Предположения об асептическим характере воспалительных процессов
- Устойчивость к факторам неспецифической и специфической противоинфекционной резистентности
  - Гликокаликс мало проницаем для антител, фагоцитов и лимфоцитов

Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Бионика, 2003. – 208 с.

Возможные механизмы роста устойчивости в составе биопленок

- В составе биопленок формируются благоприятные условия для горизонтального генетического обмена
- Повышается вероятность формирования и селекции различных механизмов резистентности
  - Активации систем эффлюкса
  - Изменение структуры мишеней действия антибиотиков
  - Гиперэкспрессия хромосомных бета-лактамаз – их внеклеточное накопление в гликокаликсе

Høiby N., et al. Int J Antimicrob Ag. 2010; 35(4):322-32

Эволюционное значение биопленок

- Стратегия существования бактерий в сессильной форме предполагает
  - Максимальную защиту от факторов окружающей среды
  - Относительно низкую вирулентность и хронические формы инфекций с незначительным повреждением тканей хозяина
- Максимальная выраженность вирулентности характерна для планктонных форм, вызывающих острые инфекции

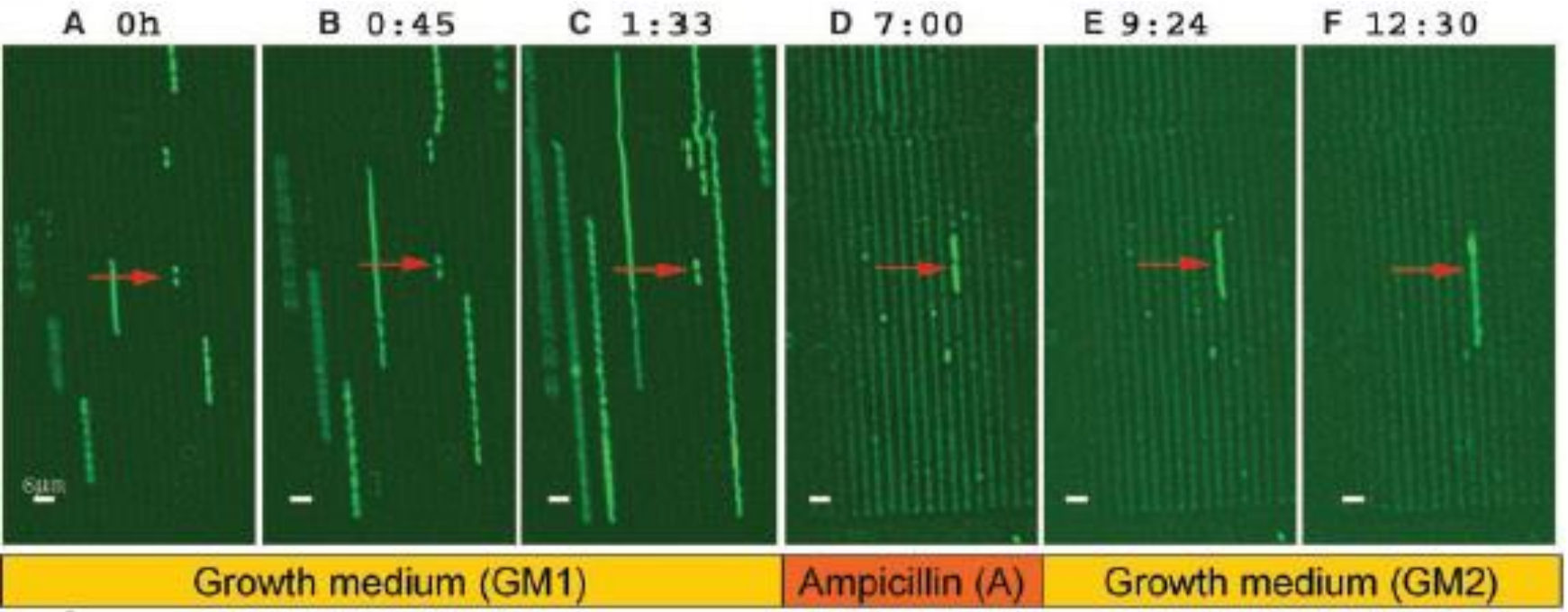
Зрелая биопленка

Costerton W., et al., J Clin Invest. 2003;112(10):1466-77

Клетки персистеры

- Существуют в любой бактериальной популяции
  - Их количество резко возрастает в стационарной фазе роста
  - Характеризуются низкой скоростью роста
- Сохраняют жизнеспособность в присутствии АБП
  - После удаления АБП возобновляют рост
    - Для основной части популяции скорость роста сопоставима с «дикой»
    - Часть популяции характеризуется низкой скоростью роста

Визуализация «персистеров»



После удаления стрессового фактора персистеры возвращаются к обычному фенотипу

Balaban N.Q., e.a. Science. 2004; 305(5690):1622-5

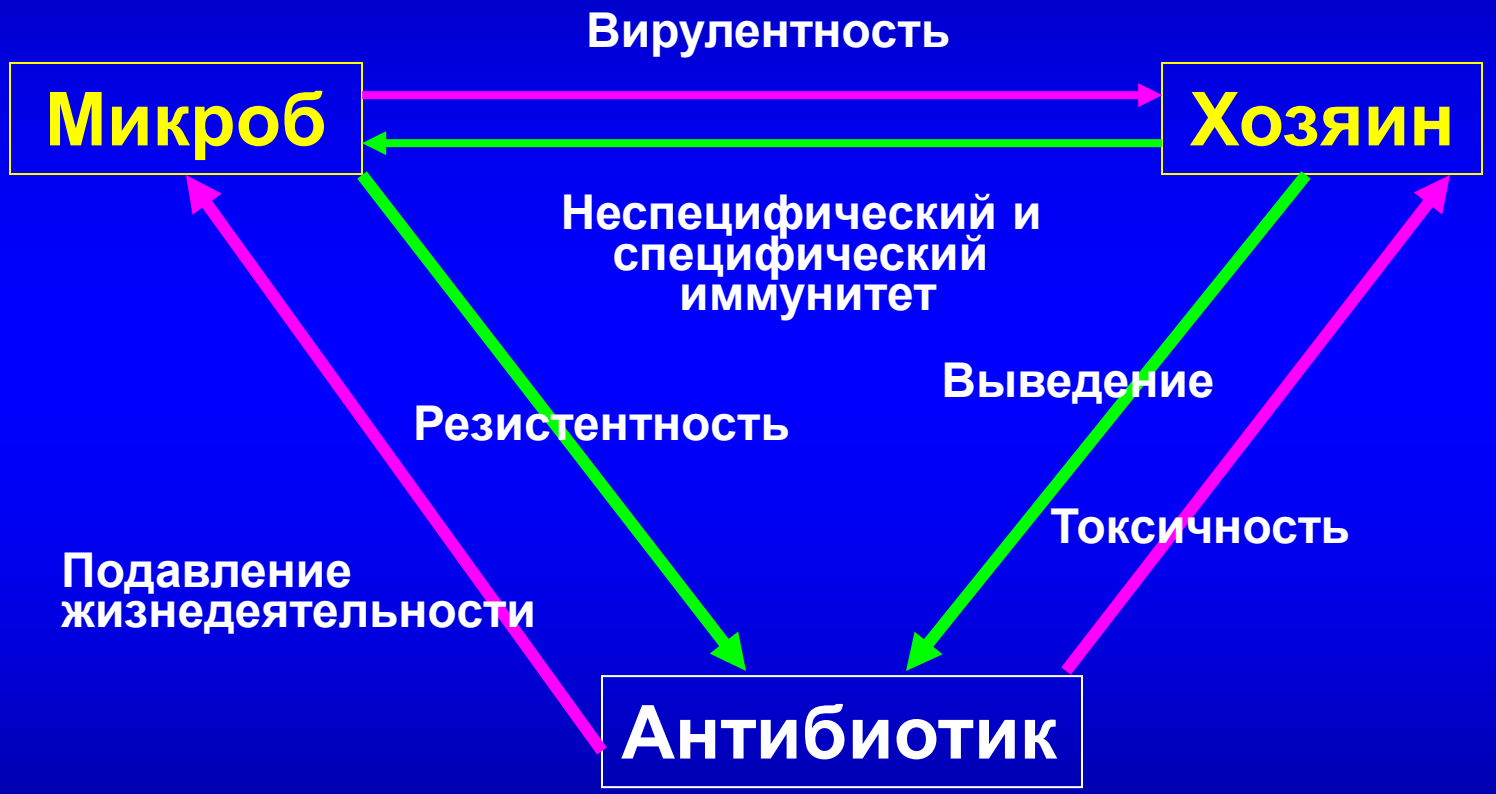
Инфекционный процесс

- Инфекция – микробиологический и клинический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или инвазией микроорганизмами стерильных тканей

  [Bone et al., 1992]

- Первичная инфекция
- Вторичная инфекция
  - Рецидив (тот же возбудитель, та же локализация)
  - Суперинфекция (другой возбудитель, любая локализация)
  - Оппортунистическая инфекция у иммунокомпрометированных пациентов

Участники инфекционного процесса



Этапы инфекционного процесса

- Адгезия к эпителию хозяина
- Проникновение во внутренние среды
  - Активное – инвазия – облигатные патогены
  - Обусловленное нарушением барьерных функций хозяина – условные патогены
    - Пролиферация во внутренних средах
      - Продукция экзотоксинов
      - Продукция цитотоксичных факторов
      - Индукция воспалительного ответа
      - Индукция апоптоза

Факторы противоинфекционной защиты человека

- Механические (кожа, слизистые, ворсинки и др.)
- Колонизационная резистентность (нормальная микрофлора кожи, ЖКТ)
- Клеточные факторы (лейкоциты, макрофаги)
- Гуморальные факторы (лизоцим, комплемент, иммуноглобулины)
  - Против условно-патогенных микроорганизмов специфический иммунитет не вырабатывается
    - Для включения полного клеточно-гуморального комплекса противоинфекционной защиты требуется 48-72 часа

Естественное течение инфекции

Локализованная инфекция (первичный локус)

↓

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)

(Т >38°С или <36°С; L >12 х10^9/Л или <4 х10^9/Л; ЧД > 20/мин; ЧСС >90/мин)

↓

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

(ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)

↓

Септический шок

(рефрактерная гипотензия – АДсист <90 мм Hg и гипоперфузия тканей, лактат > 2 ммоль/л)

* Sepsis-3 [Singer M, e.a. JAMA. 2016;315(8):801-810]

Естественное течение инфекции

Диагностика сепсиса и оценка риска неблагоприятного исхода -

Экспресс-SOFA (qSOFA) ≥ 2 балла:

Нарушение сознания (GCS ≤ 13)
АДсист ≤ 100 мм рт. ст.
ЧД ≥ 22 /мин

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

(ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)

Септический шок

(рефрактерная гипотензия – АДсист <90 мм Hg и гипоперфузия тканей, лактат > 2 ммоль/л)

* Sepsis-3 [Singer M, e.a. JAMA. 2016;315(8):801-810]

Течение инфекции

Диагностика сепсиса и оценка риска неблагоприятного исхода -

Экспресс-SOFA (qSOFA) ≥ 2 балла:

Нарушение сознания (GCS ≤ 13)
АДсист ≤ 100 мм рт. ст.
ЧД ≥ 22 /мин

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

Маркеры бактериальной инфекции/сепсиса:

Прокальцитонин > 0,5 нг/мл

С-реактивный белок > 24 мг/л

Этиологическая диагностика инфекции (идентификация возбудителя)

- Культуральный метод (посев материала) – 48-72 часа
  - Определение чувствительности микробов + 24 часа
    - Автоматизированные методики сокращают на 12-24 часа
  - Интерпретация клинической значимости

- Окраска нативного материала по Граму – 30-60 мин
  - Грам(+) кокки (скопления) – S.aureus [оксациллин, цефазолин]
  - Грам(+) кокки (цепочки) – Streptococci [ампициллин, цефотаксим]
  - Грам(-) диплококки – N.meningitidis [пенициллин, цефтриаксон]
  - Грам(-) палочки – E.coli и др. [ципрофлоксацин]

- Детекция антигенов – 15 мин (Legionella, S.pneumoniae)
- Иммунохроматографические – 15 мин (БГСА, Clostridium difficile)
- Молекулярные методы (ПЦР и др.) – 1-6 часов
- Масс-спектрометрия (MALDI-TOF) – 5-20 мин

Время до этиологического диагноза и целенаправленной АБТ

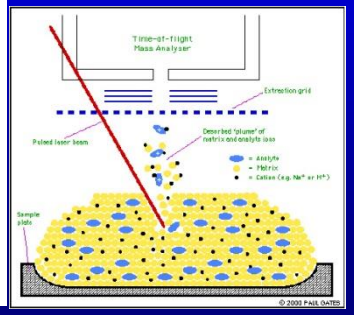
Взятие материала → 24-48 час → Выделение чистой культуры → + 24 часа → Идентификация и чувствительность

Микроскопия – ориентировочный диагноз: Грам+ или Грам-

ПЦР – идентификация, гены устойчивости (без чувствительности)

Мульплексные ПЦР системы – только кровь, некоторые бактерии и грибы (без чувствит-ти): 4-6 час

MALDI-TOF – идентификация (без чувствительности)



Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Внебольничные

(Community-acquired)

Связанные с оказанием медицинской помощи

(Healthcare-associated)

- **нозокомиальные инфекции**
- инфекции в домах длительного ухода
- инфекции у больных на гемодиализе
- в дневных стационарах поликлиник
- инфекции у медработников ЛПУ
- предшествующая антибиотикотерапия

ИСМП ≈ Антибиотикорезистентность

Антимикробная терапия

Антимикробная терапия – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы

- **Эмпирическая терапия**
- **Целенаправленная (этиотропная) терапия**
- **Эффективная терапия**
- **Адекватная терапия**
- **Де-эскалационная терапия**

Цель АБТ: эрадикация возбудителя

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

- Мишень действия – микроорганизм
- Избирательность действия на прокариотическую клетку
- Снижение активности и эффективности со временем

Антимикробная терапия

- Лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы

- Цель антимикробной терапии - ?

1. Ликвидация признаков системной воспалительной реакции
2. Выздоровление пациента от инфекции
3. Выздоровление пациента от инфекции и отсутствие рецидива или суперинфекции
4. Эрадикация возбудителя

Антимикробная терапия

- Лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы

- Цель антимикробной терапии - ?

1. Ликвидация признаков системной воспалительной реакции
2. Выздоровление пациента от инфекции
3. Выздоровление пациента от инфекции и отсутствие рецидива или суперинфекции
4. **Эрадикация возбудителя**

Бактерицидные и бактериостатические антибиотики

- Бактерицидные: МБК = 1-4 МПК
- Бактериостатические: МБК > 4 МПК

- В каких клинических ситуациях принципиально важна бактерицидность антибиотика
  - Тяжелый сепсис/шок (высокий риск быстрой смерти)
  - Инфекционный эндокардит, менингит (труднодоступная локализация)

Несоответствия эффектов антибиотиков in vitro и in vivo

- Ограничения микробиологических методов
  - Сложности дифференцировать возбудитель инфекции от колонизующего микроба
  - Невоспроизводимость в пробирке действия антибиотика на микроб в организме человека
    - Инокулюм, ПАЭ, pH
  - Сложности детекции некоторых механизмов устойчивости
  - Условность критериев чувствительности

- Особое состояние микробов в организме человека (биопленки)

Фармакокинетические причины снижения эффекта антибиотиков

- Недостаточные дозы/концентрации в крови
- Проблемы тканевой пенетрации
  - Абсцесс, кость, ЦНС, клапаны сердца
  - Гипоперфузия органов при тяжелом сепсисе

Клинические причины неэффективности антибиотиков

- Отсроченная адекватная антибактериальная терапия
- Тяжелый сепсис

Ложные причины неэффективности антибиотиков

- Отсутствие бактериальной инфекции
- Неправильные критерии эффекта антибиотиков
- Медикаментозная лихорадка

Косвенные клинические признаки неинфекционной лихорадки

- Стойкая лихорадка без ознобов
- Стабильность пациента
- Несоответствие ЧСС и Т°
- Эозинофилия
- Стойкое повышение СОЭ
- Отрицательная гемокультура и отсутствие значимого кол-ва микробов в нестерильных локусах

Сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

- Первоначальная – 48-72 часа после начала терапии
  - Критерии основные
    - Снижение лихорадки и интоксикации
  - Дополнительные
    - Результат бактериологического исследования: эрадикация возбудителя или снижение количества
    - Снижение концентрации прокальцитонина

Оценка эффективности антибактериальной терапии

- Окончательная – принятие решения о завершении антибактериальной терапии
  - **Критерии достаточности антибактериальной терапии**
    - Нормализация температуры (макс. Т < 37,5°С)
    - Отсутствие интоксикации
    - Положительная динамика основных симптомов инфекции
    - Прокальцитонин < 0,5 нг/мл и С-реактивный белок < 24 мг/л или снижение этих показателей на 90% и более от исходного уровня
    - У оперированных больных – восстановление функции ЖКТ

Оценка эффективности антибактериальной терапии

- Не обосновывают продления антибактериальной терапии сохранение следующих симптомов и состояний:
  - Субфебрильная температура
  - Сухой кашель
  - Сухие хрипы в легких
  - Увеличение СОЭ
  - Остаточная инфильтрация на рентгенограмме после перенесенной пневмонии (полное разрешение следует ожидать в течение 2 месяцев)
  - Наличие дренажей и катетеров

Длительность антибактериальной терапии

- В большинстве ситуаций достаточно 5-7 дней лечения, тяжесть инфекции не является обоснованием пролонгированных курсов терапии
  - При санированном очаге курс может быть короче
- Исключения:
  - А-стрептококковый тонзиллит – 10 дней
  - Инфекции, вызванные *S.aureus* с бактериемией – 14-28 дней
  - «Труднодоступная» для антибиотиков локализация инфекции
    - ЦНС – 10-21 день, Клапаны сердца – 28-42 дня, Кость, импланты – 28 дней и более
  - Неосложненный цистит – 3-5 дней (фосфомицин – 1 доза)

Незавершение предписанного курса лечения антибиотиком – риск персистирования возбудителя и формирования устойчивости

Причины досрочного прекращения приема антибиотика

- Хорошее самочувствие к 3-4 дню лечения
  - Нет симптомов – нет стимула лечения
  - Боязнь пациентами антибиотиков
  - Остаток антибиотика «на всякий случай»
- Осложнения
  - Изменение характера стула и диарея (до ½ случаев)
  - Появление «новых» симптомов
    - Тошнота, слабость, нарушение сна, головная боль, судороги и др.

Возможности повышения приверженности пациентов лечению антибиотиком

- Объяснение пациенту цели лечения и необходимости соблюдать почасовой график приема препарата
- Удобная лекарственная форма антибиотика
- Применение антибиотика вне зависимости от приема пищи
- Хорошая переносимость
- В педиатрии – хорошие органолептические характеристики

Микробиологические результаты антибиотикотерапии

- Эрадикация (элиминация)
  - Исчезновение возбудителя на фоне лечения
- Персистирование
  - Повторное выделение первоначального возбудителя на фоне лечения
- Колонизация
  - Выделение новых микроорганизмов на фоне лечения без клинических признаков инфекции
- Суперинфекция
  - Выделение новых микроорганизмов при клиническом рецидиве инфекции

Современные проблемы антимикробной химиотерапии

- Рост антибиотикорезистентности в стационарах и в популяции
- Недооценка проблемы госпитальных инфекций
- Изменяющаяся со временем активность и эффективность антибактериальных средств и возрастающий «дефицит» надежных антибиотиков
- Сложности стандартизации антимикробной терапии
- Чрезмерное использование антибиотиков в популяции (медицина, ветеринария, сельское хоз-во, ср-ва гигиены)
- Новые и возвращающиеся инфекции