



## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АМП**

***P. AERUGINOSA, B. CERATIA***

**ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ**

*О.И.Кречикова*

*НИИ антимикробной химиотерапии  
Смоленский государственный медицинский университет*

*Москва, 12 октября 2017г.*

# PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Доминирующий МО респираторного тракта у пациентов с МВ
- Имеет тропизм к эпителию респираторного тракта у пациентов с МВ и устойчив к его защитным факторам
- персистирует в респираторном тракте и приобретает «МВ фенотип», имеющий особый полисахарид, который защищает МО от воздействия бактерицидных факторов сыворотки и приводит к обильной продукции слизистого экзополисахарида и разнообразных экзопродуктов
- слизистый полисахарид способствует образованию биоплёнки
- формирование биоплёнки способствует появлению особой формы колоний – «small-colony variant»
- частые курсы А/Б терапии способствуют развитию резистентности к АМП

# ПРИРОДНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *Pseudomonas aeruginosa*

- хромосомные видоспецифические индуцибельные  $\beta$ -лактамазы - цефалоспориназы класса C - AmpC
- Структура молекул АМП (гидрофобность, гидрофобность), природный уровень экспрессии эффлюксных систем в комбинации с другими механизмами обеспечивают низкую природную чувствительность



Активный транспорт из клетки (эффлюкс)

Снижение проницаемости наружной клеточной мембраны

# ПРИРОДНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *Pseudomonas aeruginosa*

---

Wild-type *P.aeruginosa* чувствительны:

- к карбоксипеницилинам - карбенициллин, тикарциллин\*
- к уреидопеницилинам - азлоциллин, пиперациллин
- к некоторым ЦС – цефтазидим, цефепим, цефпиром
- к монобактамам – азтреонам
- к карбеницилинам – имепенему, меропенему, дорипенему

# ПРИОБРЕТЁННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *Pseudomonas aeruginosa* ( I )

1. Мутации собственных генов с изменением уровня экспрессии хромосомных генов, кодирующих природную резистентность к  $\beta$ -лактамам (AmpC, генов эффлюксных систем – MexAB-OprM), потеря гена OprD2)

Механизм	Пиперац	Цефтаз	Имипен	Меропен	Ципро
Дерепрессия	R	R	–	–	–
Потеря порина OprD (проницаем)	–	–	R	r	–
Активация эффлюкса	r/R	r/R	r	r	R
	r/R	r/R	–	r	r/R

r сниженная чувствительность

R резистентность

# ПРИОБРЕТЁННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *Pseudomonas aeruginosa* (II)

2. Приобретение новой генетической информации , кодируемой генами, размещёнными на плазмидах либо на хромосомах и размещены в составе транспозонов или наиболее часто связаны с интегронами

## β-лактамазы различных классов по Ambler

### β-лактамазы узкого спектра - сериновые:

Класс А ( Пен, ЦСІ ) - TEM1, TEM-2

Класс А ( Пен, Карбенициллин) - PSE-1, PSE-3, PSE-4

Класс D (Пен, Клоксациллин, FEP но не CAZ) - OXA-1, -2, -4, -5, -9, ...

### β-лактамазы широкого спектра (ESBL) сериновые:

Класс А (PER-1, TEM-4,-21, 42, SHV-2a. -5..., VEB-1,-2, GES-1,-2, CTX-M тип

Класс D (OXA-18, OXA-45)

### β-лактамазы – класса В (металлобеталактамазы)

IMP (18 групп), VIM (12 групп), SPM, GIM

# ПРИОБРЕТЁННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *P. aeruginosa*

## Фенотипы резистентности к $\beta$ -лактамам

Антибиотик	Фенотипы				
	Гиперпродукц. Ц/С-аз	Пеницил. TEM, PSE (карбени)	Оксациллиназы	Класс А ESBL-PER, VEB	Класс В-Карбапенемазы
Тикарциллин	Р	Р	Р	Р	Р
Тикарциллин/клавул	Р	У/Ч	У/Р	У/Р	Р
Пиперациллин	У/Р	У/Р	У/Р	У/Р	У/Ч
Пиперацил./тазобактам	У/Р	У/Ч	Ч	У/Ч	У/Ч
Цефтазидим	У/Р	Ч	Ч	Р	Р
Цефепим	У/Р	Ч	У/Р	У/Р	У/Р
Азтреонам	У/Р	Ч	Ч	Р	Ч
Имипенем	Ч	Ч	Ч	Ч	Р
Меропенем	Ч	Ч	Ч	Ч	Р

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *P. aeruginosa*

---

КР 2017 Версия 3

Метод диско-диффузионный

Параметры: Агар Мюллера-Хинтона

Инокулюм: 0,5 МакФарланда

Инкубация: 35° С, обычная атмосфера 18-20 часов

Особенности тестирования *P.aeruginosa* при муковисцедозе

1. Необходимо увеличить «плотность» инокулюма
2. Увеличить длительность инкубирования

# РЕКОМЕНДУЕМЫЕ АБП ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *P.aeruginosa*

- Антисинегнойные пенициллины с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз: тикарциллин/клавулановая к-та, пиперациллин/тазобактам
- Цефалоспорины: цефтазидим, цефепим (МПК, ДД)
- Монобактамы: Азтреонам (МПК, ДД)
- Карбапенемы: Имипенем, меропенем (МПК, ДД)
- Фторхинолоны: цiproфлоксацин (МПК, ДД)
- Аминогликозиды: гентамицин, амикацин (МПК, ДД)
- Полимиксины: Колистин (полимиксин Е) (МПК)

Полимиксин В (МПК, пограничные значения – CLSI )

*Возможна эффективность полимиксина, колистина в комбинации с фосфомицином*

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АМП *P.aeruginosa*

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-	-	-	-	
<u>Колистин</u>	4	4	-	Примечание А	Примечание А	
Полимиксин В	2	4	-	Примечание А	Примечание А	Σ Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S25).
<u>Далтомицин</u>	-	-	-	-	-	
Фосфомицин в/в <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	1. Отдельные наблюдения позволяют предположить возможную эффективность комбинаций фосфомицина и других антимикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных изолятами "дикого типа" (ECOFF: 128 мг/л).
Фосфомицин перорально <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	А. Следует использовать только метод определения МПК
<u>Фузидовая кислота</u>	-	-	-	-	-	

Σ Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S25).

1. Отдельные наблюдения позволяют предположить возможную эффективность комбинаций **фосфомицина и других антимикробных препаратов** для терапии инфекций, вызванных изолятами "дикого типа" (ECOFF: 128 мг/л).

А. Следует использовать только метод определения МПК

# **Burkholderia cepacia complex**

---

**Род *Burkholderia* 40 видов**

***B.cepacia complex* (I-X genomovar):**

**I - *B.cepacia s.s.*;**

**II – *B.multivorans*;**

**III – *B.cepocepacia***

# ПРИРОДНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *Burkholderia cerasia*

**Таблица 2.** Природная устойчивость у грамотрицательных неферментирующих бактерий; грамотрицательные неферментирующие бактерии обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину, цефокситину, цефамандолу, цефуроксиму, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду.

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавуланат	Тикарциллин	Тикарциллин-клавуланат	Пиперациллин	Пиперациллин-тазолам	Цефазолин	Цефтаксим	Цефтриаксон	Цефазидим	Эртапенем	Имипенем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Аминогликозиды	Триметоприм	Триметоприм-сульфаметоксозол	Фосфомицин	Тетрациклины, Тигециллин	Полимиксин В, Колистин	
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	P <sup>1</sup>	P <sup>1</sup>	-	-	-	-	P	P	P	-	P	-	-	-	-	-	P	-	P	-	-	
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	P	-	-	-	-	-	P	P	P	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2.3	<i>Burkholderia cerasia</i> complex <sup>2</sup>	P	P	P	P	-	-	P	-	-	-	P	P	-	P	P	P <sup>3</sup>	P	-	P	-	P	
2.4	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	P	-	P	P	-	-	P	P	P	P	P	P	P	-	-	-	-	-	-	-	-	P

## *Burkholderia cerasia* complex - природная устойчивость

- ампициллин, амоксициллин-клавулан., тикарциллин, тикарциллин, тикарциллин/клавул.
- цефазолин, эртапенем, имипенем
- Ципрофлоксацин, хлорамфеникол
- Аминогликозиды
- триметоприм
- Фосфомицин
- полимиксин

**ВСС Отсутствие локусов на ЛПС клеточной стенки – одна из причин их природной резистентности.**

# ***Burkholderia cepacia complex***

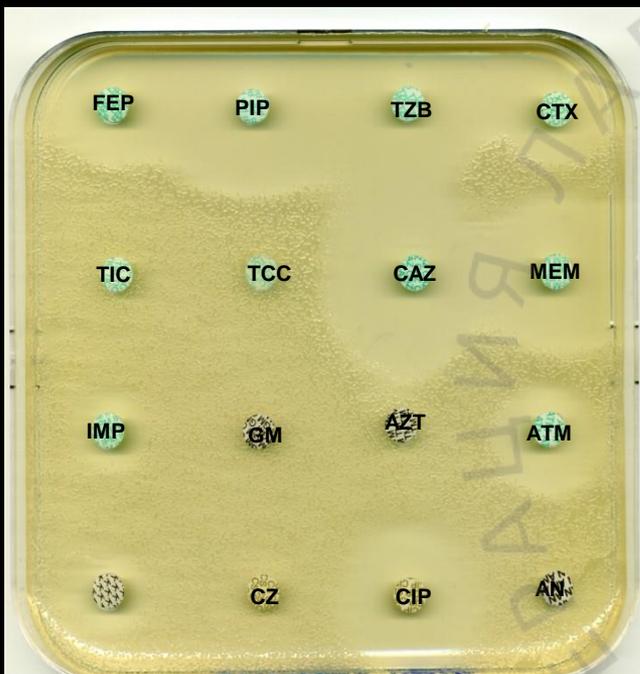
## **Механизмы резистентности**

### **Бета-лактамы АМП**

- **Хромосомные индуцибельные  $\beta$ -лактамазы**
  - класса А, С, D - пенициллины, карбенициллины, ЦС, карбапенемы
  - класса В - металло  $\beta$ -лактамазы
- **Природно обусловленная сниженная проницаемость клеточной мембраны**
- **Природная система эффлюкса, которая приводит к резистентности к хлорамфениколу, ципрофлоксацину**

# Burkholderia cepacia complex

## Природная резистентность



Ампициллин	Р	Эртапенем	Р
Амокси/клавуланат	Р	Имипенем	Р
Тикарциллин	Р	Меропенем	Ч
Тикарц/клавуланат	Р	Ципрофлоксацин	Р
Пиперациллин	Ч	Хлорамфеникол	Р
Пиперац/тазобактам	Ч	Аминогликозиды	Р
Цефазолин	Р	Триметоприм	Р
Цефуроксим	Р	Котримоксазол	Ч
Цефтриаксон	Ч	Фосфомицин	Р
Цефотаксим	Ч	Тетра/тигециклин	Ч
Цефтазидим	Ч	Полимиксин	Р

# Определение чувствительности к АБП *V.сераσία*

МР 2015 версия 2

В настоящее время EUCAST не рекомендует проводить определение чувствительности для представителей *V.сераσία complex*

Нет достаточного количества доказательств взаимодействия между результатами определения чувствительности *in vitro* к АМП и клиническими. Возможно, это связано с несоответствием между экспрессией механизмов резистентности *in vitro* и *in vivo* в связи со способностью **ВСС** к формированию **биоплёнки** *in vivo* а также **проникновению** и **выживанию внутри эпителиальных клеток и макрофагов**

# Определение чувствительности к АБП *V.серасiа*

CLSI 2017

Диско-диффузионный метод	Диаметр зон, мм		МПК мкг/мл	
Тикарциллин/клавул	-	-	$C \leq 16$	$P \geq 128$
Цефтазидим, 30 мкг	$C \geq 21$	$P \leq 17$	$C \leq 8$	$P \geq 32$
Меропенем, 10 мкг	$C \geq 20$	$P \leq 15$	$C \leq 4$	$P \geq 16$
Котримоксазол, 1,25/23,75 мкг	$C \geq 16$	$P \leq 10$	$C \leq 8$	$P \geq 32$
Левифлоксацин	-	-	$C \leq 2$	$P \geq 8$
Хлорамфеникол	-	-	$C \leq 8$	$P \geq 32$



**СПАСИБО  
ЗА  
ВНИМАНИЕ**