

Проблема антибиотикорезистентности в РФ: все плохо или есть надежды?

Сергей Сидоренко

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Кафедра медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург

Классификация угроз

CDC, 2013 Microorganisms with a Threat Level of Urgent

- *Clostridium difficile*
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*.

ВОЗ, 2017. Критически высокий уровень приоритетности разработки новых антибиотиков

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к карбапенемам
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам
- Enterobacteriaceae, устойчивые к карбапенемам, вырабатывают БЛРС

Механизмы устойчивости к карбапенемам

Гены локализованы преимущественно на хромосомах, ограниченное внутри- и межвидовое распространение

- Нарушение экспрессии и/или структуры пориновых каналов
- Активное выведение
- Гиперэкспрессия хромосомных бета-лактамаз

Гены локализованы на подвижных генетических элементах: быстрое внутри- и межвидовое распространение

- Ферментативная инактивация – карбапенемазы

Молекулярная классификация бета-лактамаз (Ambler, R. P., 1980)

Классы А, С и D – сериновые бета-лактамазы

- В активном центре фермента аминокислота серин
- Карбапенемазная активность выявляется у классов А и D
- Вариабельная чувствительность к ингибиторам (клавуланат, сульбактам, тазобактам, авибактам)

Класс В – металло-бета-лактамазы

- В активном центре фермента атом цинка
- Выделяют 3 подгруппы В1, В2, В3.
- Не чувствительны к ингибиторам (клавуланат, сульбактам, тазобактам, авибактам)
- **Металло-ферменты широко распространены среди эукариот**

Основные различия по:

- Механизму гидролитической активности
- **Чувствительности к ингибиторам**

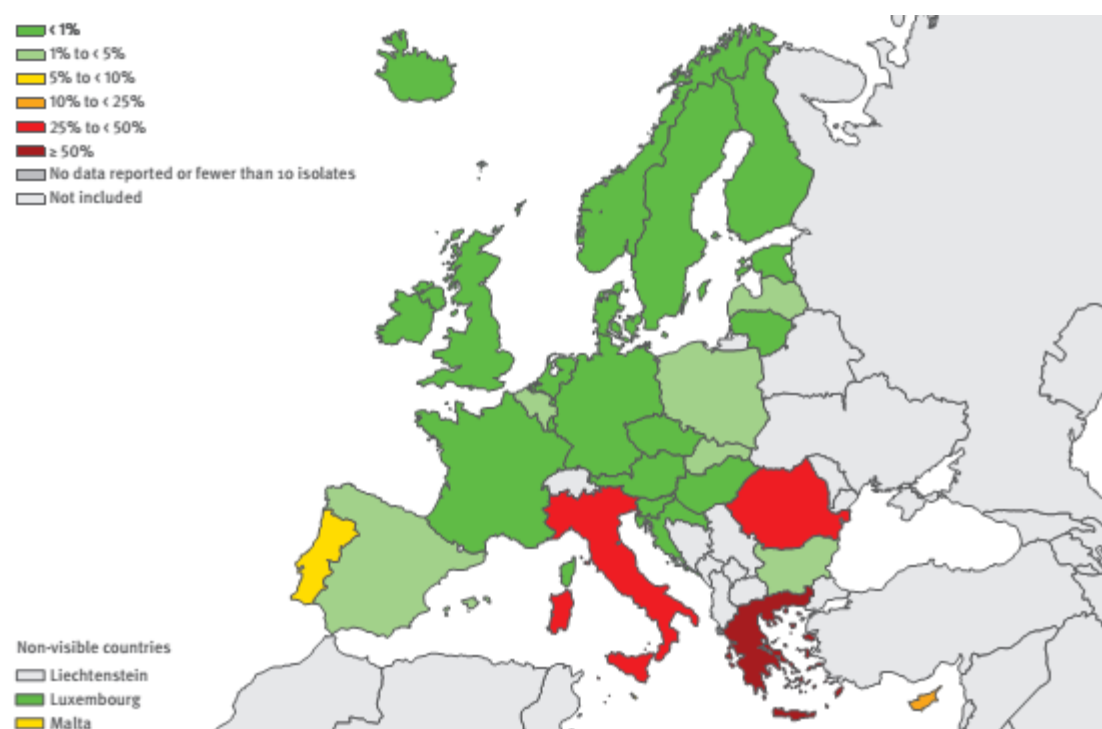
Основные приобретаемые карбапенемазы у *Enterobacteriaceae* и их вероятные первичные хозяева

Название	Класс	Первое описание	Страна	Первичный хозяин
IMP-тип	B	1988	Япония	Не известен
VIM-тип	B	1997	Италия	Не известен
NDM-тип	B	2008	Швеция	Не известен
KPC-тип	A	2001	США	<i>Chromobacterium</i> sp.
OXA-48-тип	D	2004	Турция	<i>Shewanella xiamenensis</i>

Устойчивость к карбапенемам среди инвазивных изолятов 2016



E. coli



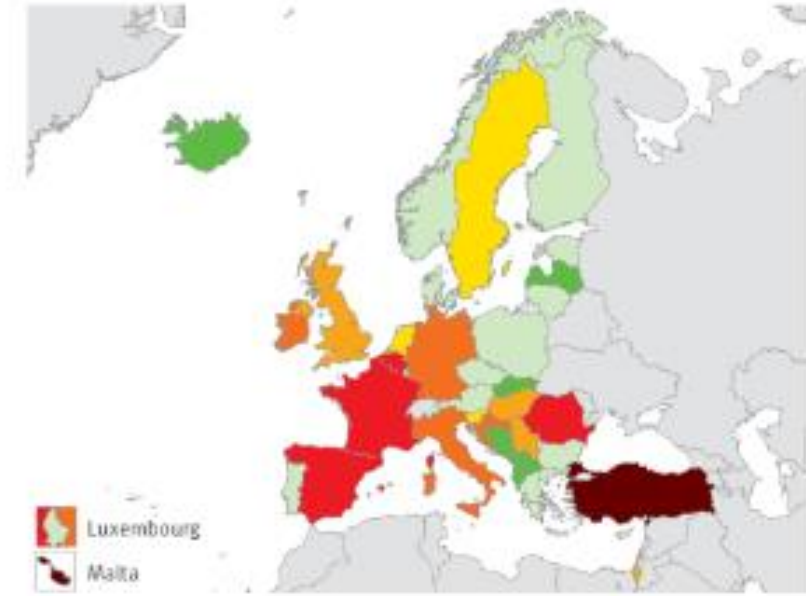
K. pneumoniae

Распространение основных карбапенемаз в Европе

A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



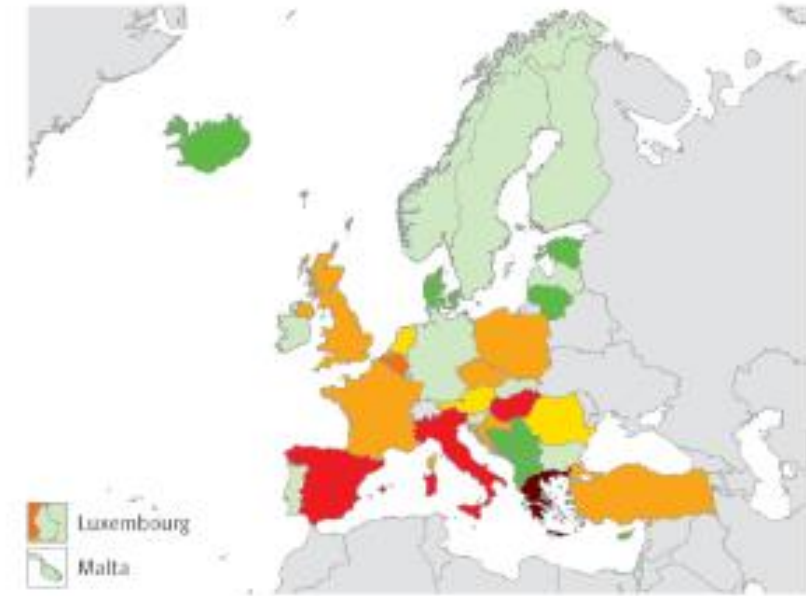
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



C. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)



D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)



Enterobacteriaceae продуценты в России

Город	Гены карбапенемаз	Вид бактерий	ST (сиквенс-тип)
Санкт-Петербург	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST340, ST101, ST395, ST11, ST147, ST292, ST48, ST258
		<i>E. coli</i>	нд*
	КРС-2, -3	<i>K. pneumoniae</i>	ST258, ST307, ST395, ST273
	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST395, ST377
	NDM-тип+ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
	VIM-4	<i>E. cloacae</i>	нд
Москва	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST147
	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
	NDM-тип+ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
	ОХА-40-тип	<i>A. baumannii</i>	нд
Курган	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Вологда	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Красноярск	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Ижевск	NDM-тип	<i>P. mirabilis</i>	нд
Мурманск	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Пермь	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Екатеринбург	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Краснодар	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
		<i>S. marcescens</i>	нд
	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд
Тверь	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	нд

Распространение продуцентов карбапенемаз среди *K. pneumoniae* в стационарах Санкт-Петербурга

Год	% устойчивости к карбапенемам	Механизм	
		Тип	%
2016	13.5	NDM	5.9
		OXA-48	1.4
		NDM+OXA-48	1.9
		Не установлен	4.3
2017	28.7	NDM	13.6
		OXA-48	4.7
		NDM+OXA-48	1.3
		Не установлен	9.1

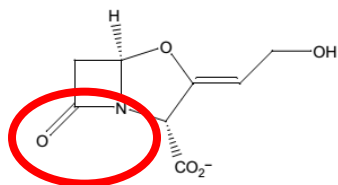
Распространенность режимов терапии

		МВП	Респ	ИА	КМТ	ЦНС	ИКр
Моно (50%)	Pol	35.1	31.6	17.5	21.2	12.3	29.8
	Tig	8.8	15.8	35.1	35.1	5.3	14
	Amg	70.2	10.5	14	12.3	5.3	24.6
	Fos	33.3	1.8	1.8	0	5.3	5.3
	Caz/Avi	35.1	28.1	29.8	28.1	8.8	29.8
Два (92.1%)	Pol+Tig	10	41	58.1	38.1	8.6	32.4
	Pol+Carb	50.5	60	49.5	33.3	49.5	63.9
	Tig+Carb	5.7	22.9	38.1	24.8	8.6	20
	Tig+Amg	8.6	11.4	30.5	24.8	2.9	17.1
	Amg+Fos	32.4	7.6	7.6	7.6	6.7	17.1
Три (63.2%)	Pol+Tig+Carb	16.7	54.2	50	30.6	29.2	55.6
	Pol+Tig+Amg	12.5	23.6	23.6	8.3	8.3	29.2
	Pol+Tig+Fos	5.6	19.4	11.1	8.3	11.1	18.1
	Pol+Amg+Fos	23.6	9.7	5.6	2.8	5.6	20.8
	Carb+Carb+Pol	11.1	15.3	9.7	6.9	16.7	18.1

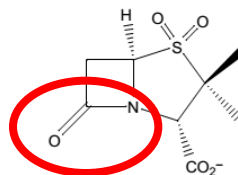
Спектр гидролитической активности основных бета-лактамаз и спектр активности ингибиторов

Класс	Энзимы	Спектр гидролитической активности					Чувствительность к ингибиторам				
		Аминопепт. н.	Цеф I	Цеф II	Цеф III - IV	Азтреон ам	Карбапенемы	Клав	Сульб	Тазо	Авибак
C	AmpC	++	++	++	++/-	++	-	-	-	-	+
A	TEM, SHV, широкого спектра	++	+/-	-	-	-	-	+	+	+	+
	TEM, SHV, CTX, расширенного спектра	++	++	++	++	++	-	+/-	+/-	+/-	+
	KPC	++	++	-	++	+	++	+/-	+/-	+/-	+
D	OXA-48-типы	++	++	+/-	+/-	-	+	-	-	-	+/-
	OXA-типы Acinetobacter spp.	++	++	+/-	+/-	-	++	-	-	-	+/-
B	IMP	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	VIM	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	NDM	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-

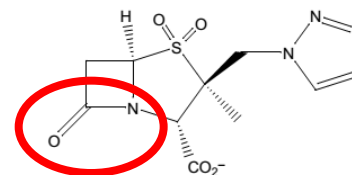
Новые возможности терапии - дiazобиклоктаны



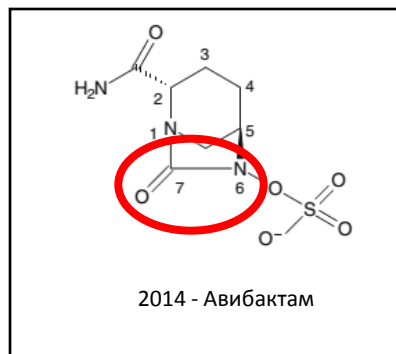
1976 - Клавуланат



1978 - Сульбактам

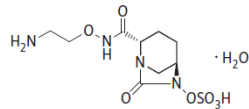
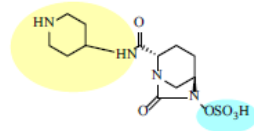
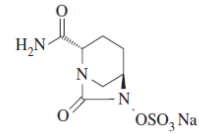


1984 - Тазобактам



2014 - Авибактам

Не-бета-лактамы обратимые ингибиторы – диазобикаклооктаны



Авибактам – NXL104

- **Цефтазидим/авибактам – разрешен в РФ в мае 2017**
- Азтреонам/авибактам – ?

Релебактам – МК 7655

- Имипенем/релебактам – II фаза

OP0595

- I фаза, обладает собственной антибактериальной активностью за счет связывания с ПСБ2

Не активны в отношении металло-бета-лактамаз
Авибактам: переменная активность в отношении OXA-48 группы

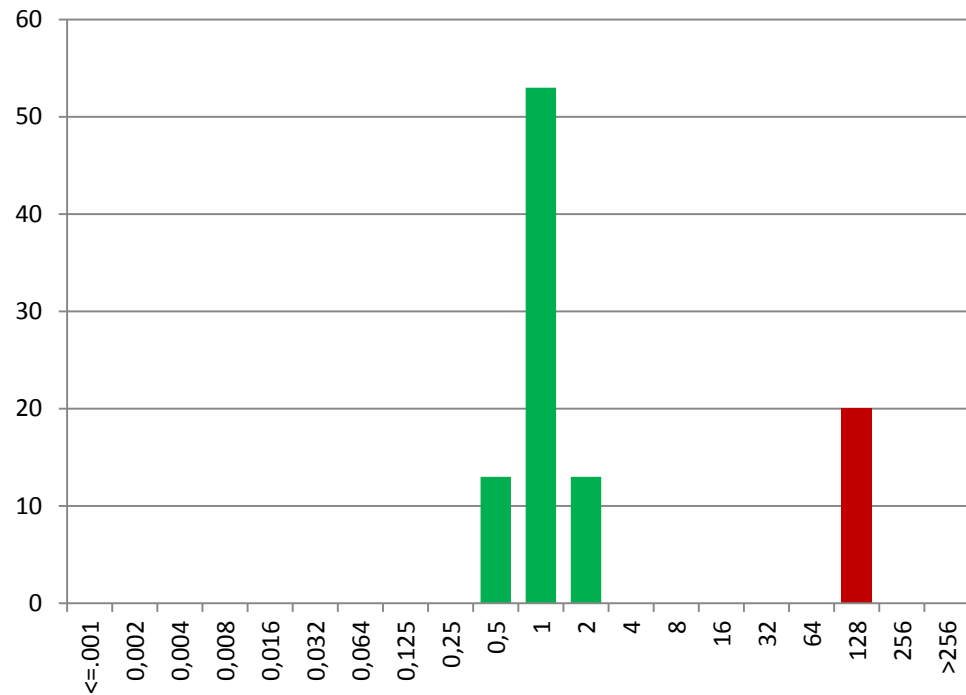
Цефтазидим/авибактам + азтреонам

Обоснование

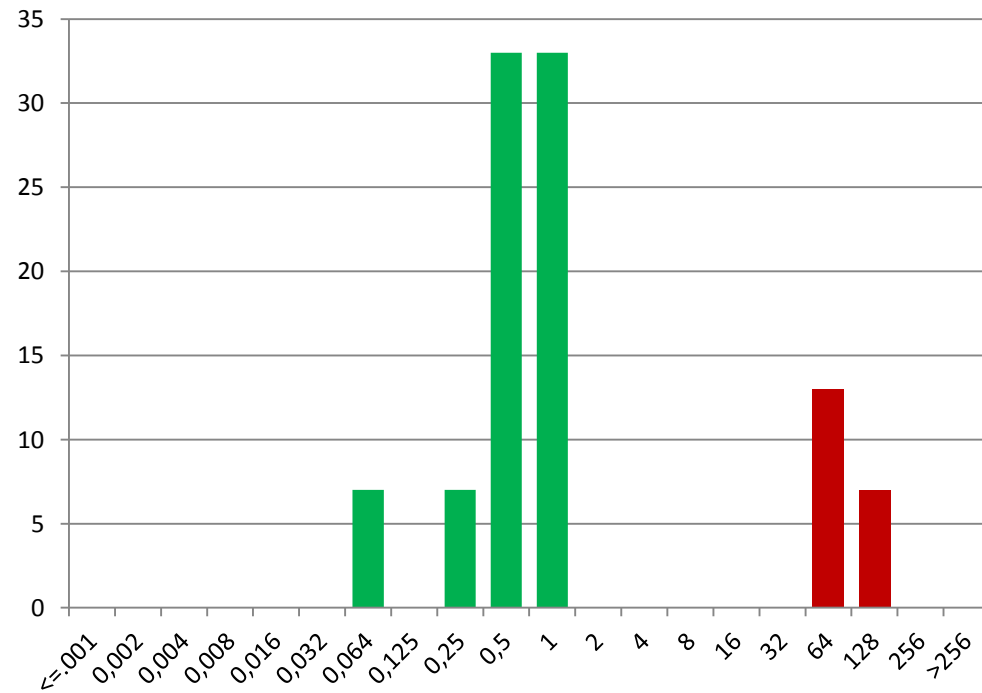
- Металло-бета-лактамазы (МБЛ) не разрушают азтреонам
- Продуценты МБЛ обычно несут гены 2 – 6 других бета-лактамаз, в том числе БЛРС, разрушающих азтреонам
- Для того, чтобы азтреонам проявил активность в отношении продуцента МБЛ, его надо защитить от БЛРС
 - Цефтазидим/авибактам

Чувствительность *K. pneumoniae*, продуцентов карбапенемаз к Цефтазидиму/Авибактаму и Азтреонаму/Авибактаму

Ceftazidime/Avibactam



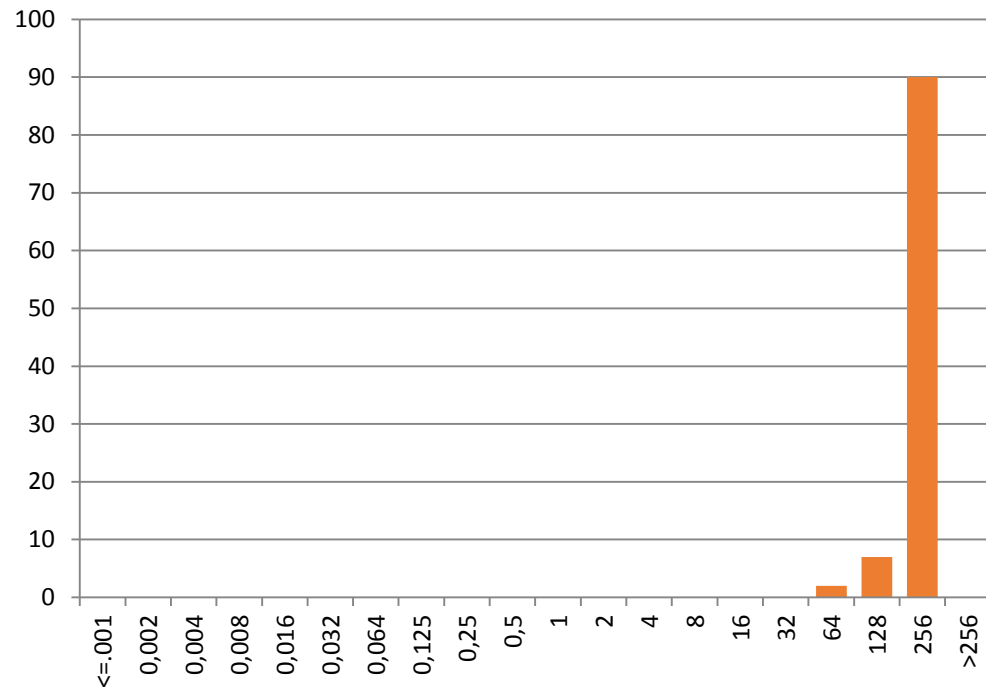
Aztreonam/Avibactam



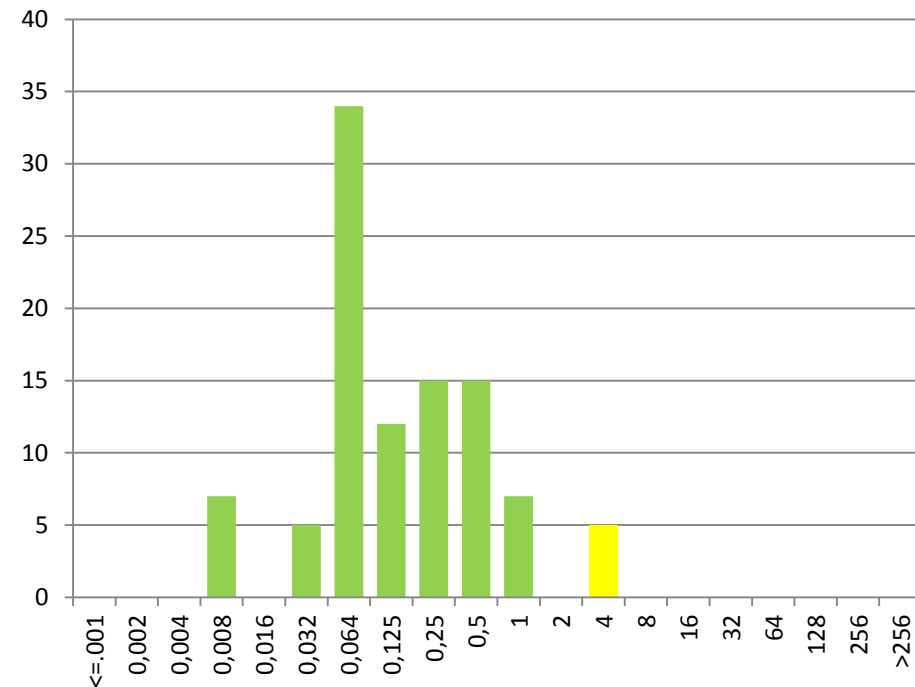
ОХА-48

Чувствительность *K.pneumoniae*, продуцентов карбапенемаз к Цефтазидиму/Авибактаму и Азтреонаму/Авибактаму

Ceftazidime/Avibactam

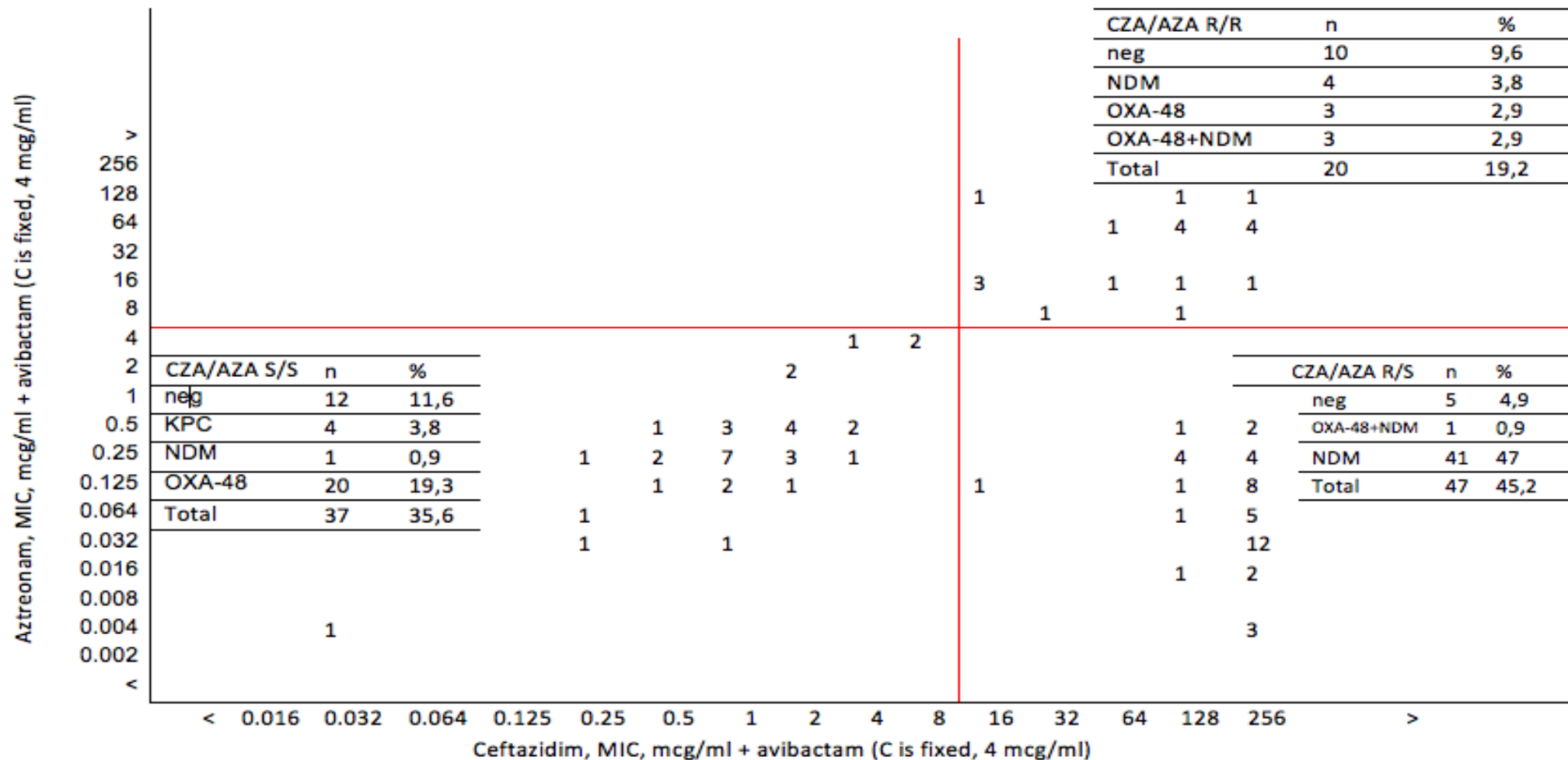


Aztreonam/Avibactam



NDM

Активность цефтазидима/авибактама и азтреонама/авибактама в отношении меропенем-резистентных Enterobacteriaceae



Формирование устойчивости к цефтазидиму/авибактаму на фоне лечения

- 38 пациентов с инфекциями, вызванными карбапенем-резистентными энтеробактериями, преимущественно КРС-продуцентами
- 10 пациентов – неудача лечения
- 3 пациента – выделены патогены устойчивые к цефтазидиму/авибактаму

Механизм устойчивости к цефтазидиму/авибактаму

Изоляты/генотип	Антибиотики, МПК, мкг/мл			
	CAZ-AVI	CAZ	Mero	FEP
КРС-3 дикий тип	2-4	256-512	32-128	>128
КРС-3, D179Y, T243M	256	> 512	0.25 – 0.5	16
КРС-3, D179Y	64-256	> 512	0.125 - 4	4 - 16
КРС-3, V240G	32	512	8	> 128

Монотерапия карбапенемами

MIC of carbapenem ($\mu\text{g/ml}$)	No. of patients	No. of successes	No. of failures	% Failure
≤ 1	17	12	5	29.4
2	12	9	3	25.0
4	7	5	2	28.6
8	6	4	2	33.3
Subtotal	42	30	12	28.6 ^b
> 8	8	2	6	75.0 ^b
Total	50	32	18	36

Вероятность благоприятного исхода при оптимизации высокодозных продленных инфузий меропенема

Осуществляли мониторинг равновесных концентраций (C_{ss}) меропенема

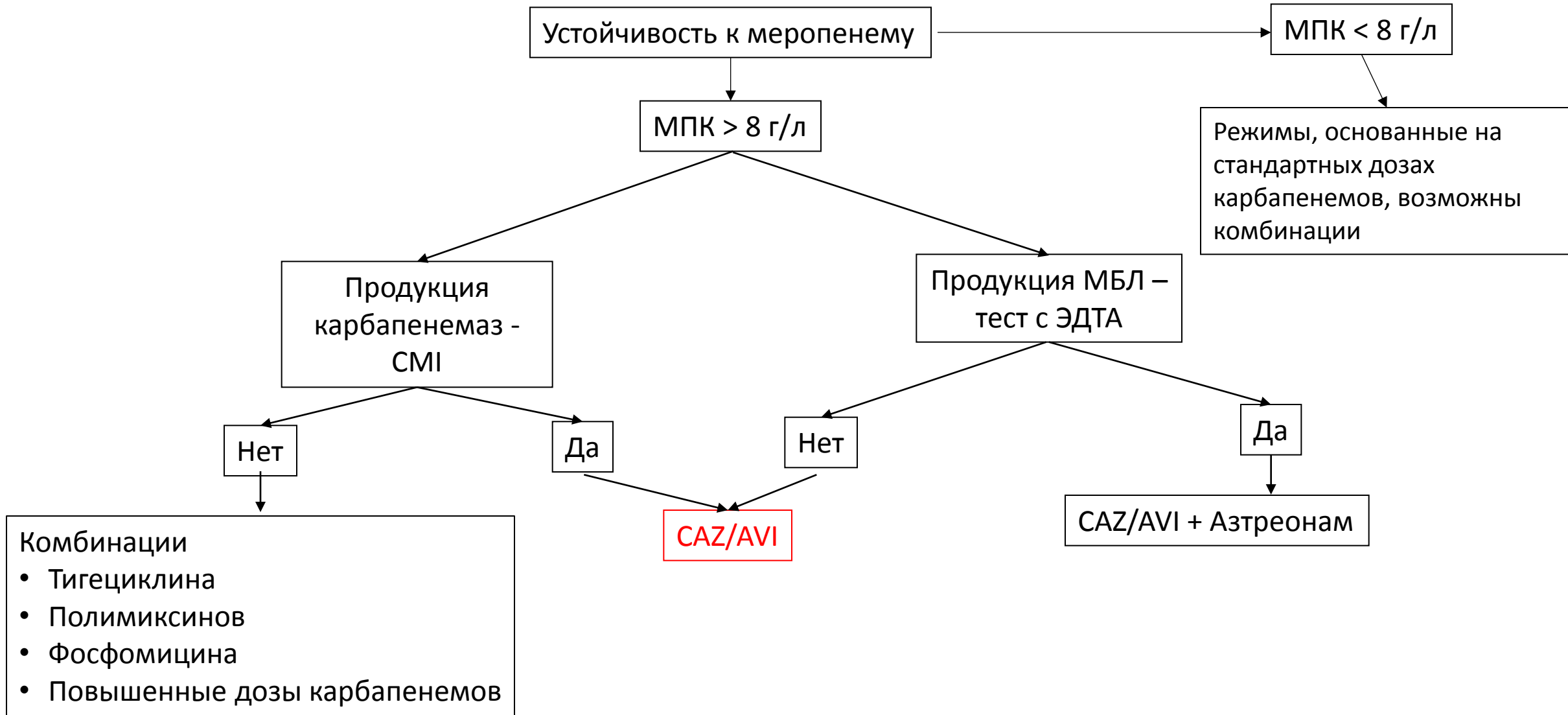
Оценивали МПК возбудителя

Оптимизировали дозу меропенема для получения показателей

- $C_{ss}/\text{МПК} \geq 4$ при $\text{МПК} \leq 16 \text{ mg/L}$
- $C_{ss}/\text{МПК} \geq 1$ при $\text{МПК} < 64 \text{ mg/L}$
 - Дозы меропенема варьировали от 1.8 г/сут до 13.2 г/сут
 - В схемы лечения входил полимиксин и/или тигециклин
 - Эффект – 73.3%

Variable	OR (95% CI)	P-value
Age	1.032 (0.969–1.100)	0.322
Male sex	1.154 (0.218–6.097)	0.866
CCI ≥ 4	0.158 (0.025–0.999)	0.050 *
Length of therapy	1.091 (0.936–1.271)	0.264
Meropenem C_{ss}/MIC ratio ≥ 1	10.556 (1.612–69.122)	0.014 *
Meropenem C_{ss}/MIC ratio ≥ 4	12.250 (1.268–118.361)	0.030 *

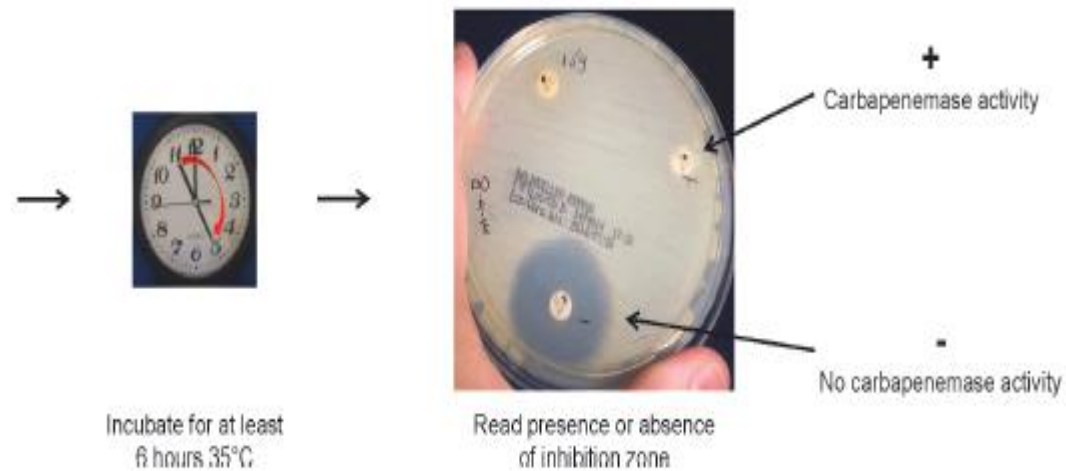
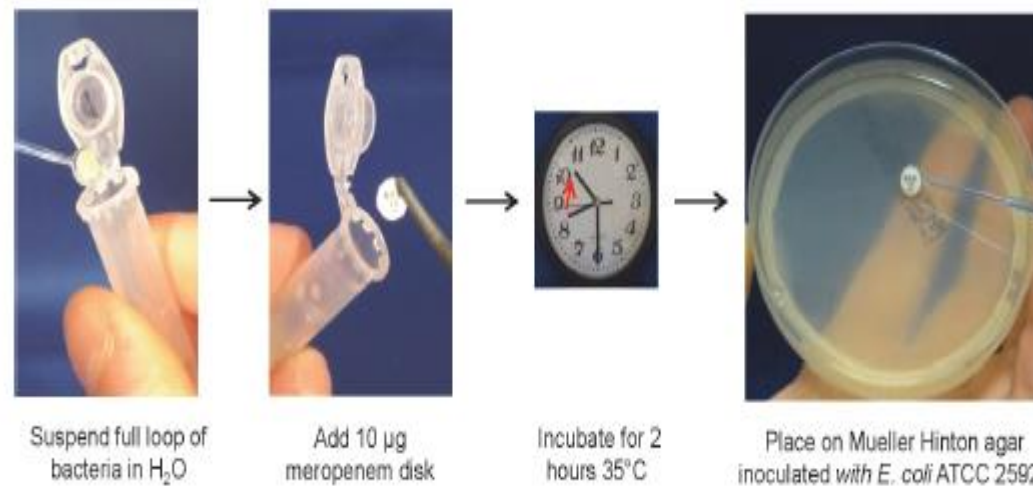
Алгоритм диагностики и лечения инфекций, вызванных Enterobacteriaceae устойчивыми к карбапенемам



Риск неблагоприятного исхода при устойчивости к карбапенемам связанной с продукцией карбапенемаз

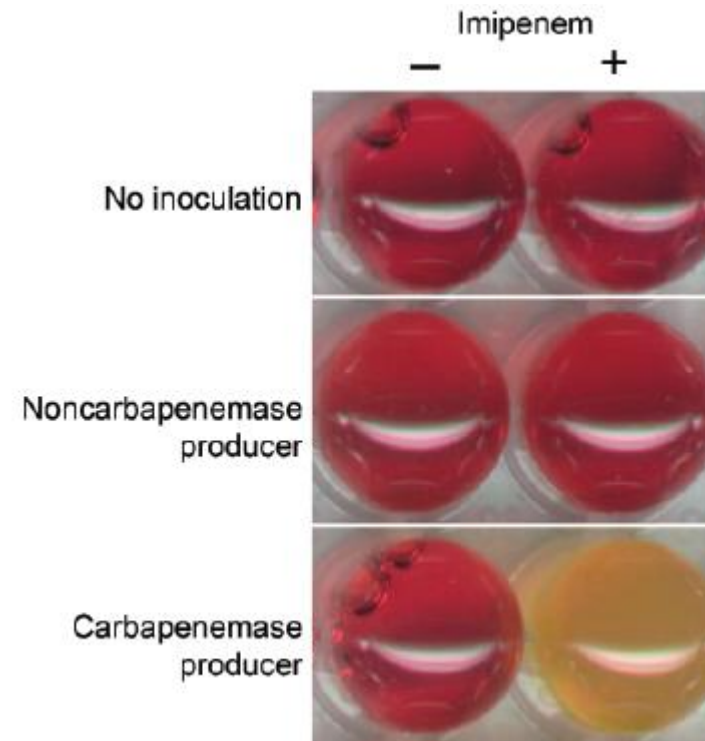
	Odds Ratio (95% CI)	p-value
CP-CRE bacteremia	3.20 (1.06-9.61)	0.04
Pitt bacteremia score ≥ 4	9.13 (2.39-34.86)	0.001
Active empiric antibiotic therapy	0.79 (0.27-2.29)	0.67
Active directed antibiotic therapy	0.17 (0.04-0.72)	0.01
Days of combination antibiotic therapy	0.89 (0.79-1.00)	0.07
Polymixin therapy administered	4.61 (1.16-18.3)	0.03
Diabetes	3.12 (0.99-9.84)	0.05
Immunocompromised	0.45 (0.14-1.40)	0.17
Carbapenem therapy administered	0.82 (0.27-2.52)	0.74
Meropenem MIC ≥ 16 mcg/ml	1.40 (0.38-5.01)	0.61

Метод инактивации карбапенемов The Carbapenem Inactivation Method (CIM)

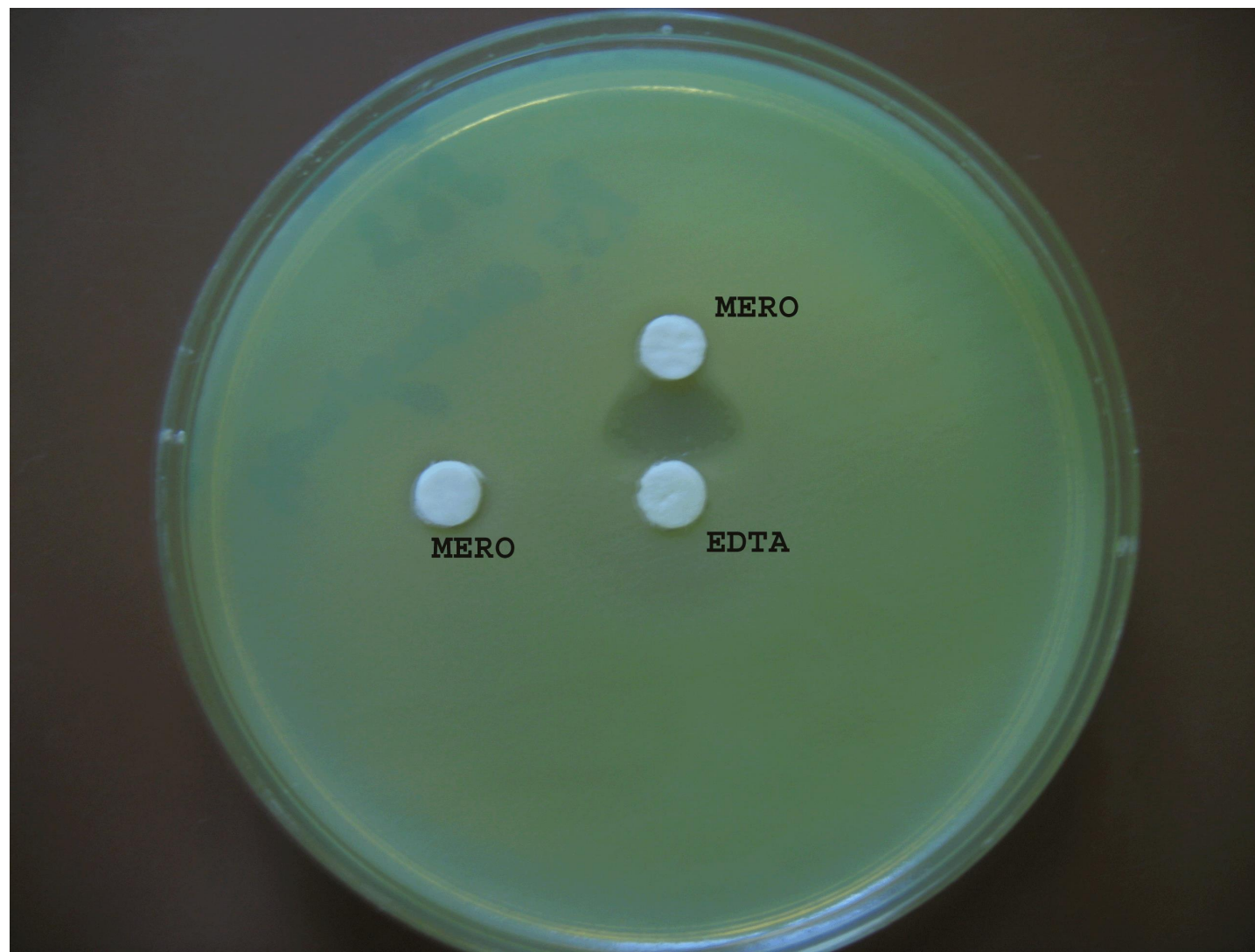


CarbaNP тест

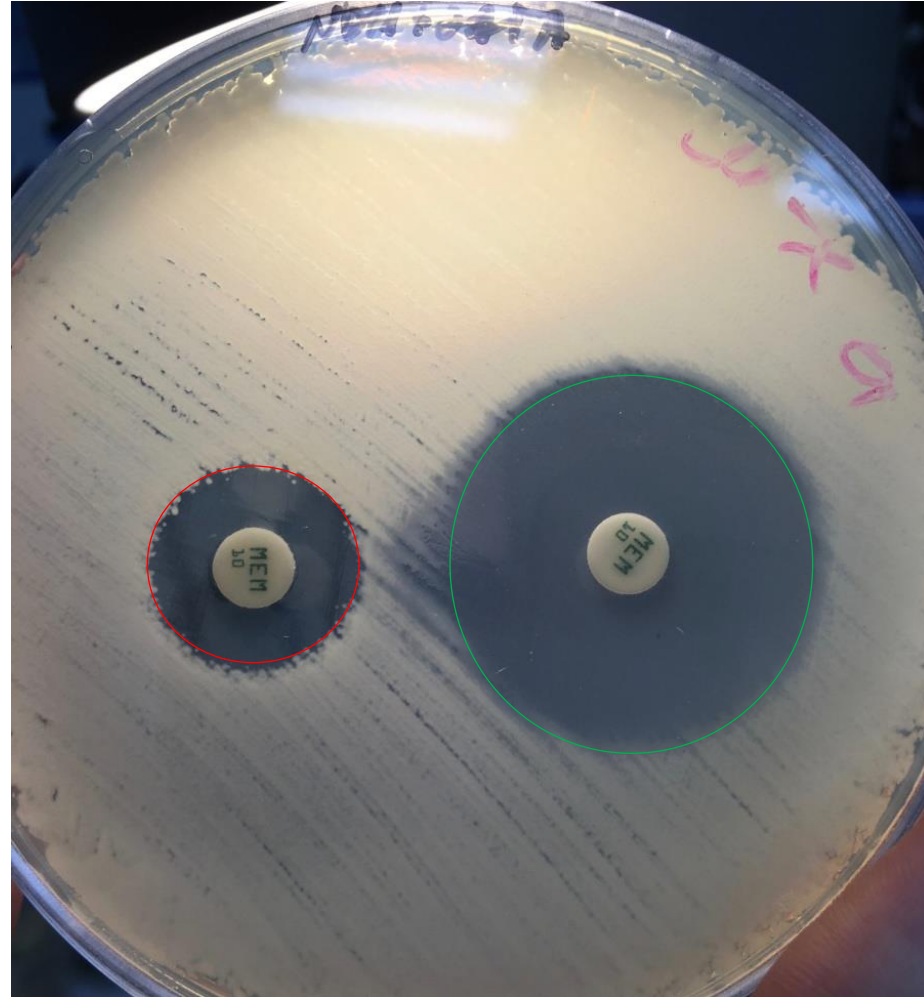
- Предложен Nordmann P и Poirel L (NP) в 2012
 - Основан на изменении pH при гидролизе карбапенемного антибиотика
 - Детекция с феноловым красным
 - Доступен коммерческий вариант
 - Есть вариант с бромтимоловым синим (CarbaNP Blue)



Тест с ЭДТА



Тест с ЭДТА



	ДДМ, мм	
	MEM	MEM+ЭДТ А
ND	11	31
M		

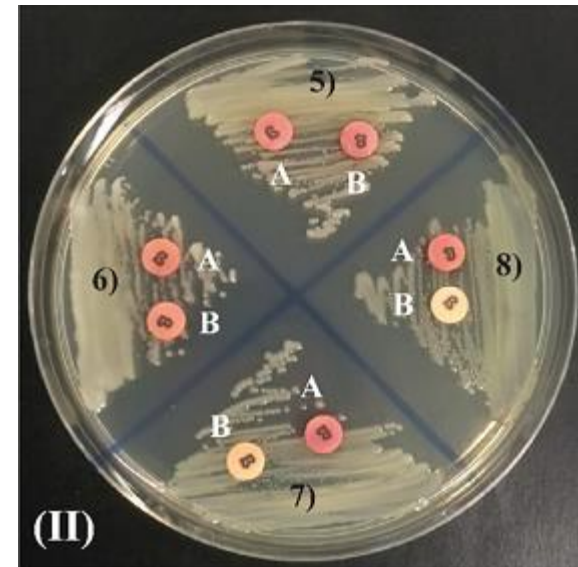
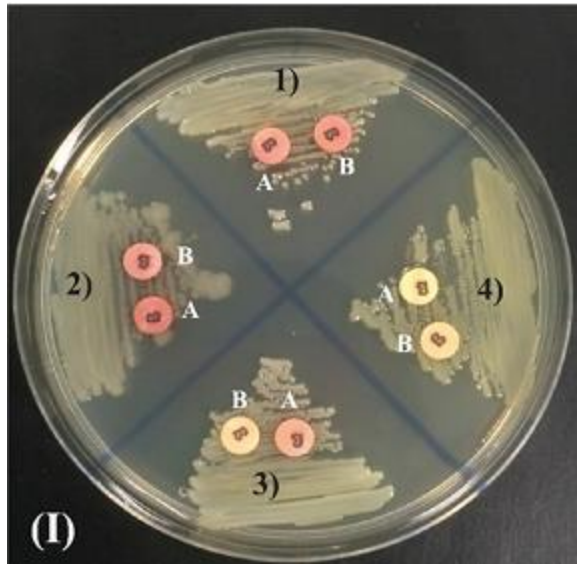
Приготовление раствора ЭДТА (0.25 М). Приготовить навеску 9,31 г вещества, суспендировать в 80 мл дистиллированной воды и добавляя по каплям концентрированный раствор NaOH довести до pH 8,0. После полного растворения ЭДТА объем жидкости довести до 100 мл дистиллированной водой. Полученный раствор ЭДТА можно хранить в холодильнике при температуре 2-8°C не менее месяца.

A nitrocefin disc supplemented with ertapenem for rapid screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

Yothin Teethaisong^a, Glyn Hobbs^b, Ismini Nakouti^b, Katie Evans^b, Griangsak Eumkeb^{a,*}

KPC-2-producing
K. pneumoniae

IMP-1-producing
Klebsiella ozaenae



NDM-1-producing
E. coli

E. coli
ATCC 25922

OXA-48-producing
K. pneumoniae

TEM-214+SHV-12
+ACT-32-
E. aerogenes

SHV-27 + TEM-53-producing
K. pneumoniae

ACT-32-producing
E. cloacae

Цефтолозан/тазобактам

Цефтолозан

- Устойчив к БЛ широкого спектра, но разрушается БЛРС
- Относительно устойчив к АмрС
- Повышенная активность в отношении P. aer.
- Преодолевает механизмы устойчивости связанные с эффлюксом и снижением проницаемости

Тазобактам

- Частично подавляет БЛРС

Характеристика тазобактама

Энзим	Класс	Субстрат	Эффект тазобактама
TEM-1, 2, SHV-1	A	Пенициллины, ранние цеф	Да
TEM-3, SHV-2, CTX-M-14	A	Цеф. расширенного спектра, монобактамы	Да
KPC-2	A	Широкий спектр, включая карбапенемы	Нет
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Широкий спектр, включая карбапенемы, но не монобактамы	Нет
AmpC	C	Цефалоспорины	Да, высокие концентрации
OXA-48	D	Карбапенемы	Нет

Цефтолозан/тазобактам активность in vitro

Виды (n)	ТОЛ/ТАЗ		Цефтазидим	Меропенем	Левифлоксацин
	МПК _{50/90}	%S ^a	%S ^b	%S ^b	%S ^b
<i>Escherichia coli</i> (2,184)	0,25/0,5	97,2	83,3	100,0	70,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (874)	0,5/> 32	72,8	58,4	86,3	67,4
<i>Enterobacter</i> spp. (565)	0,5/8	74,7	64,6	99,3	90,6
<i>Citrobacter</i> spp. (219)	0,25/8	85,8	81,7	99,1	92,7
<i>Proteus mirabilis</i> (309)	0,5/1	93,5	90,0	100,0	74,4
Индол-положительные <i>Proteus</i> spp. (287)	0,25/1	95,5	82,2	100,0	78,4
<i>Serratia</i> spp. (242)	0,5/2	89,3	96,3	99,6	92,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1,266)	0,5/4	91,5	75,4	71,0	60,0
– МЛУ (329)	4/> 32	68,4	22,8	16,7	7,6
– ШЛУ (236)	32/> 32	58,9	10,6	8,5	0,9

Farrell DJ et al. ECCMID 2015. Poster P-1298.

Farrell DJ et al. ECCMID 2015. Poster P-1299.

Цефтолозан/тазобактам активность in vitro

Organism	No. of Isolates	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
<i>Escherichia coli</i>	2691	0.25	0.5
Non-ESBL-producing	2364	0.25	0.25
ESBL-producing	327	0.5	4
Meropenem S	2683	0.25	0.5
Meropenem NS	8	16	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1298	0.25	32
Non-ESBL-producing	1054	0.25	0.5
ESBL-producing	244	32	>32
Meropenem S	1189	0.25	1
Meropenem NS	100	>32	>32
<i>Klebsiella oxytoca</i>	283	0.25	0.5
Non-ESBL-producing	244	0.25	0.5
ESBL-producing	39	1	32
<i>Enterobacter</i> sp	1029	0.25	8
Ceftazidime S	766	0.25	0.5
Ceftazidime NS	249	4	32
<i>Citrobacter</i> sp	381	0.25	8
<i>Proteus mirabilis</i>	414	0.5	0.5
Non-ESBL-producing	398	0.5	0.5
ESBL-producing	16	0.5	1
Indole-positive <i>Proteus</i> sp	368	0.25	1
<i>Serratia</i> sp	573	0.5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1971	0.5	2
MDR	310	2	8
XDR	175	4	16

Цефтолозан/тазобактам активность in vitro в отношении анаэробов

Микроорганизм	Кол-во изолятов	МПК (мг/л)		
		Диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Bacteroides fragilis</i>	244	≤ 0,125–≥ 256	1	4
<i>Bacteroides ovatus</i>	32	≤ 0,125–≥ 256	4	32
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	86	≤ 0,125–128	4	32
<i>Bacteroides vulgatus</i>	28	≤ 0,125–≥ 256	4	32
<i>Clostridium difficile</i>	30	0,25–≥ 256	> 256	≥ 256
<i>Clostridium perfringens</i>	11	≤ 0,125–32	0,25	32
<i>Clostridium</i> spp.	13	≤ 0,125–≥ 256	16	≥ 256
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	≤ 0,125–0,25	≤ 0,125	0,25
<i>Prevotella</i> spp.	33	≤ 0,125–4	≤ 0,125	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	9	Все ≤ 0,125	≤ 0,125	Н/О

Новые гликопептиды в отношении MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину

- Не достаточно клинических примеров использования новых гликопептидов в отношении изолятов с МПК ≥ 2 мкг/мл
- Не достаточно in vitro данных
- Не активны в отношении VRSA (МПК $> = 16$)
- **EUCAST 2018: S \leq 0,125**

Фенотип	n=	МПК 50%	МПК 90%
Телаванцин (Smith JR, et al AAC 2015)			
hVISA	170	0,06	0,125
VISA	100	0,06	0,125
DAP Ns	70	0,06	0,125
Оритаванцин (Lin G, et al AAC 2015)			
VISA + hVISA	30	0,5	1
Далбаванцин (Citron DM et al Diag Mic Inf Dis 2014)			
VISA + hVISA	18	0,5	0,5

EUCAST – оценка чувствительности стафилококков к гликопептидам

Glycopeptides and lipoglycopeptides ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Dalbavancin ²	0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Note ^A	Note ^A
Oritavancin, <i>S. aureus</i> ²	0.125 ^{3,4}	0.125 ³		Note ^A	Note ^A
Teicoplanin, <i>S. aureus</i> ²	2	2		Note ^A	Note ^A
Teicoplanin, Coagulase-negative staphylococci	4	4		Note ^A	Note ^A
Telavancin, MRSA ²	0.125 ^{3,5}	0.125 ³		Note ^A	Note ^A
Vancomycin, <i>S. aureus</i> ²	2	2		Note ^A	Note ^A
Vancomycin, Coagulase-negative staphylococci ²	4	4		Note ^A	Note ^A

1. Значение МПК гликопептидов зависит от метода, необходимо использовать метод серийных разведений в бульоне (ISO standard 20776-1). *S. Aureus* с МПК ванкомицина 2 mg/L на границе «дикого» типа и могут плохо отвечать на лечение. Пограничное значение резистентности снижено до 2 mg/L тобы избежать интерпретации "GISA" изолятов как промежуточных, поскольку повышенные дозы ванкомицина и тейкопланина не эффективны.
 2. Нечувствительные изоляты редкие или не известны.
 3. МПК необходимо определять в присутствии polysorbate-80 (0.002% в среде для метода разведений в бульоне; метод разведения в агаре не валидирован).
 4. *S. aureus* чувствительные к ванкомицину чувствительны к далбаванцину и оритаванцину.
 5. MRSA чувствительные к ванкомицину чувствительны к телаванцину.
- А. Диско-диффузионный метод не позволяет различить дикий тип у устойчивый с не-*vanA* механзмом резистентности.

Первые случаи устойчивости к новым гликопептидам

- Механизмы резистентности не изучены
- Недостаточно данных по селекции устойчивости in vitro
- Первый клинический случай устойчивости к далбаванцину и телаванцину
 - Пациент с сепсисом + HUS
 - Терапия ВАН, после далбаванцин
 - MRSA – МПК ВАН (4 eucast - 2), далбаванцин (0,5 eucast – 0,125), телаванцин (0,25 eucast 0,125)
- MRSA - инфекционный эндокардит (женщина, беременность)
 - 8 недельный курс далбаванцином
 - Терапия ванкомицином и после даптомицином, после 27 дней не было клинического ответа
 - Терапия далбаванцином без клинического улучшения
 - МПК ВАН = 4
 - МПК телаванцина, далбаванцина = 0,5
- Предположительно перекрестная устойчивость может быть к гликопептидам, липопептидам, гликолипопептидам

Werth, VJ, et al CMI 2017

Steele JM et al, *J Clin Pharm Ther.* 2017;1–3

Изоляты MRSA со сниженной чувствительностью к цефтаролину в России

Циркуляция изолятов с МПК = > 2 мкг/мл:

- МАРАФОН 2014 – 42% (Сухорукова МВ, КМАХ 2014)
- МАРАФОН 2017 – 17% (Романов АВ, КМАХ 2017)
- МЦИ - 5 % (Гостев ВВ, АиХ 2015)
- Мутации вне транспептидазного домена (nPBD) гена mecA (Gostev et al JGAR 2017) → снижение МПК до 2 мкг/мл
- Ассоциированы с генетическими линиями: ST228 и ST239

Новые правила EUCAST (2018):

при МПК = 2 мкг/мл:

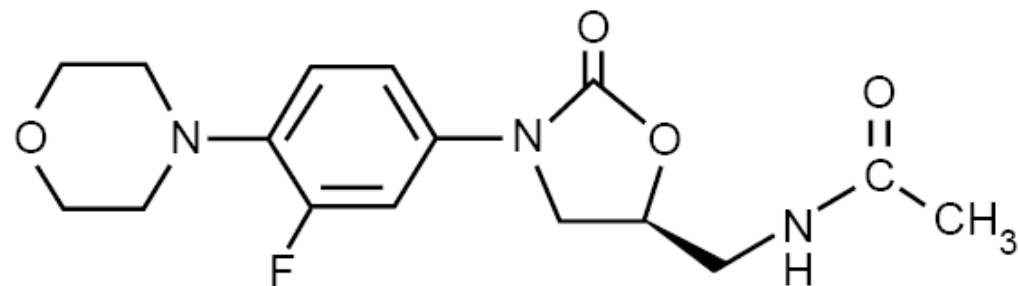
ИКМТ	ВБП
Возможно использование максимальных доз (600мг x 3 IV)	Не рекомендуется для применения

Южно-Германский эпидемический клон (ST228 – t041 – SCCmec IA)

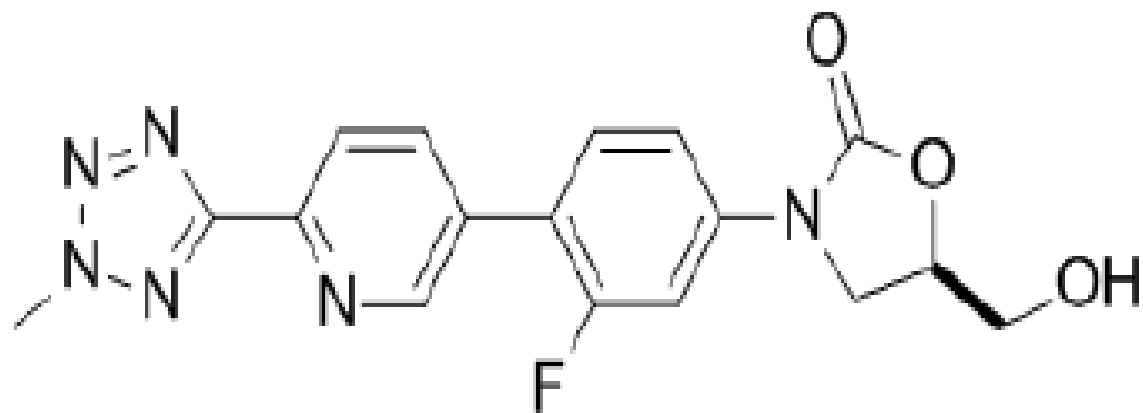
- Ранее не описывался в России
- Выделены в центральных регионах России (Москва, Санкт-Петербург, Мурманск)
- Выделены при инфекциях кровотока, пневмонии, остеомиелите
- Госпитальный клон, циркулируют в Европе (Швейцария, Германия, Испания, Италия) с 2000-х
- Ассоциированная устойчивость к цефтаролину
 - Мутации в *tesA*
- Устойчивость к FQ,ERY/CLI, AMINO и часто к мупироцину, несут гены устойчивости к антисептикам
- Чрезвычайно быстро распространяются в госпитальной среде
- Обнаруживается у носителей (мед персонал, пациенты)

Оксазолидиноны

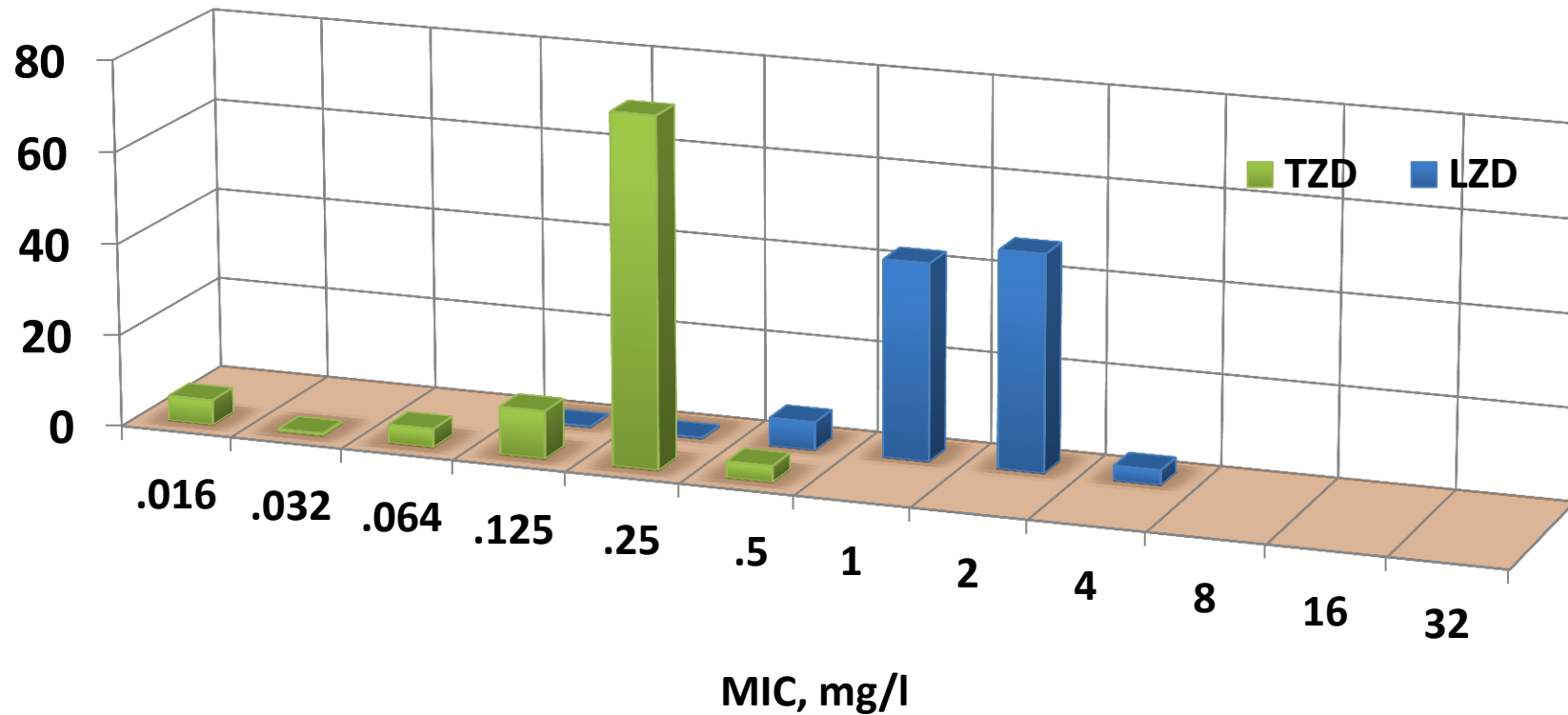
Линезолид



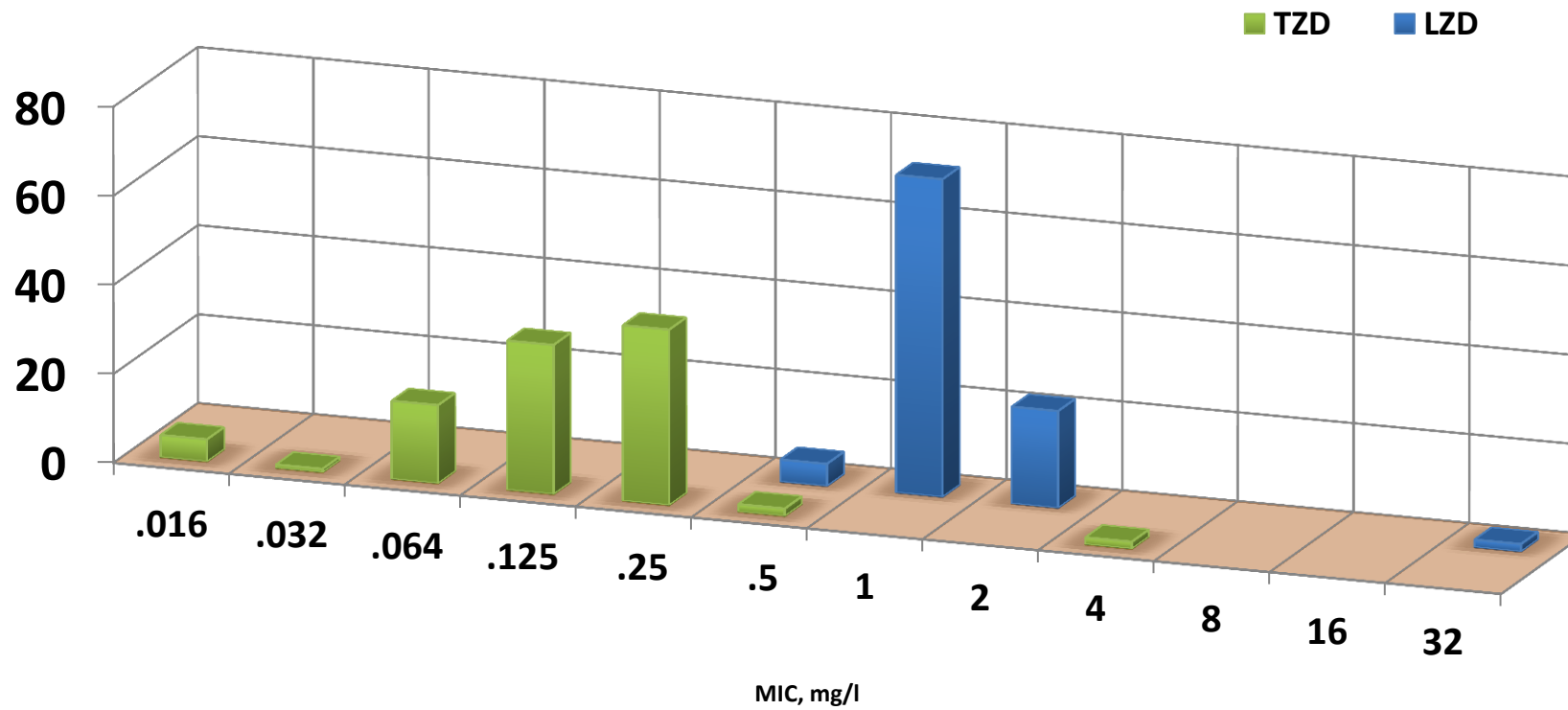
Тедизолид



Активность оксазолидинонов в отношении MRSA из России



Активность оксазолидинонов в отношении MRConS из России



Механизмы устойчивости к оксазолидинонам

- Мутации в рибосомах
 - 23S рРНК
 - рибосомальные белки (*rpl*)
- Метилирование участка 23S рРНК
 - Ген *cfr* (плазмидная локализация) кодирует метилтрансферазу ответственную за метилирование РНК в позиции А2503
 - Перекрестная резистентность: phenicol, lincosamide, oxazolidinone, pleuromutilin, streptogramin A (PhLOPS_A)
- Эффлюкс. Обнаружен среди *Enterococcus* spp. (специфический плазмидный транспортер *optrA*) в Китае**

*AAC, 2015, 59:6256 –6261.
doi:10.1128/AAC.01473-15.

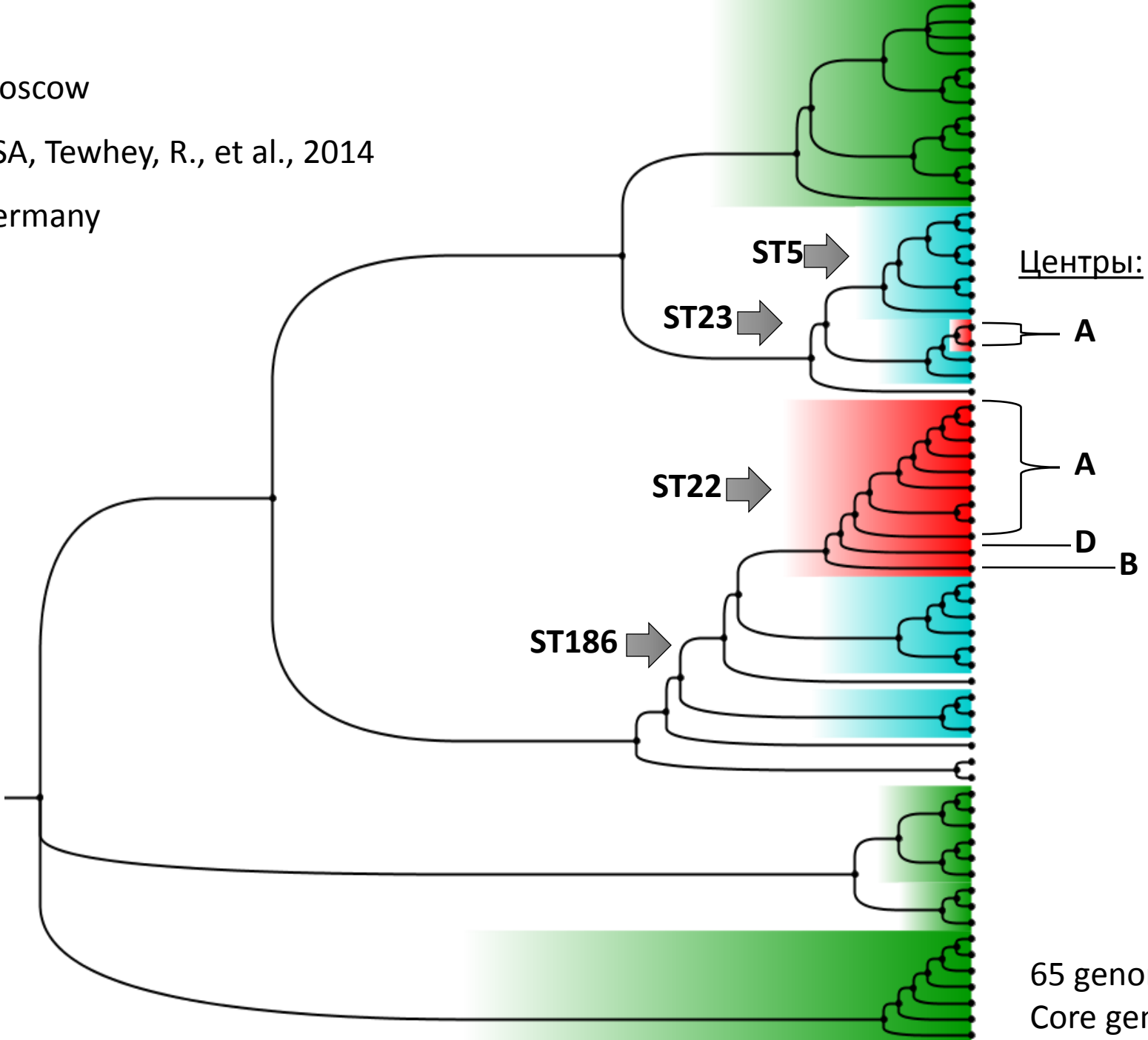
**CMI 2015, doi:10.1016/j.cmi.2015.08.007
JAC 2015, doi:10.1093/jac/dkv116

Устойчивость к оксазолидинонам: появление и распространение в центрах Москвы

Species (n=)		MLST	Центры	МПК, LNZ	МПК, TDZ	Механизм R
LRSE (2)	2014 - 15	ST23	A	>32	2	Мутации в рибосомах
LRSE (14)	2016 - 17	ST22	A,B,D,E	>32	16-32	Мутации в рибосомах
S.hominis (7)	2016	ST2	A,C,D	>32	4-8	Мутации в рибосомах
S.haemoliticus (1)	2017	ST1	A	>32	0,5	ген <i>cfr</i>
LRSE, Shom, Shaem	2018		F	>32		

LRSE

- Moscow
- USA, Tewhey, R., et al., 2014
- Germany



Центры:

A

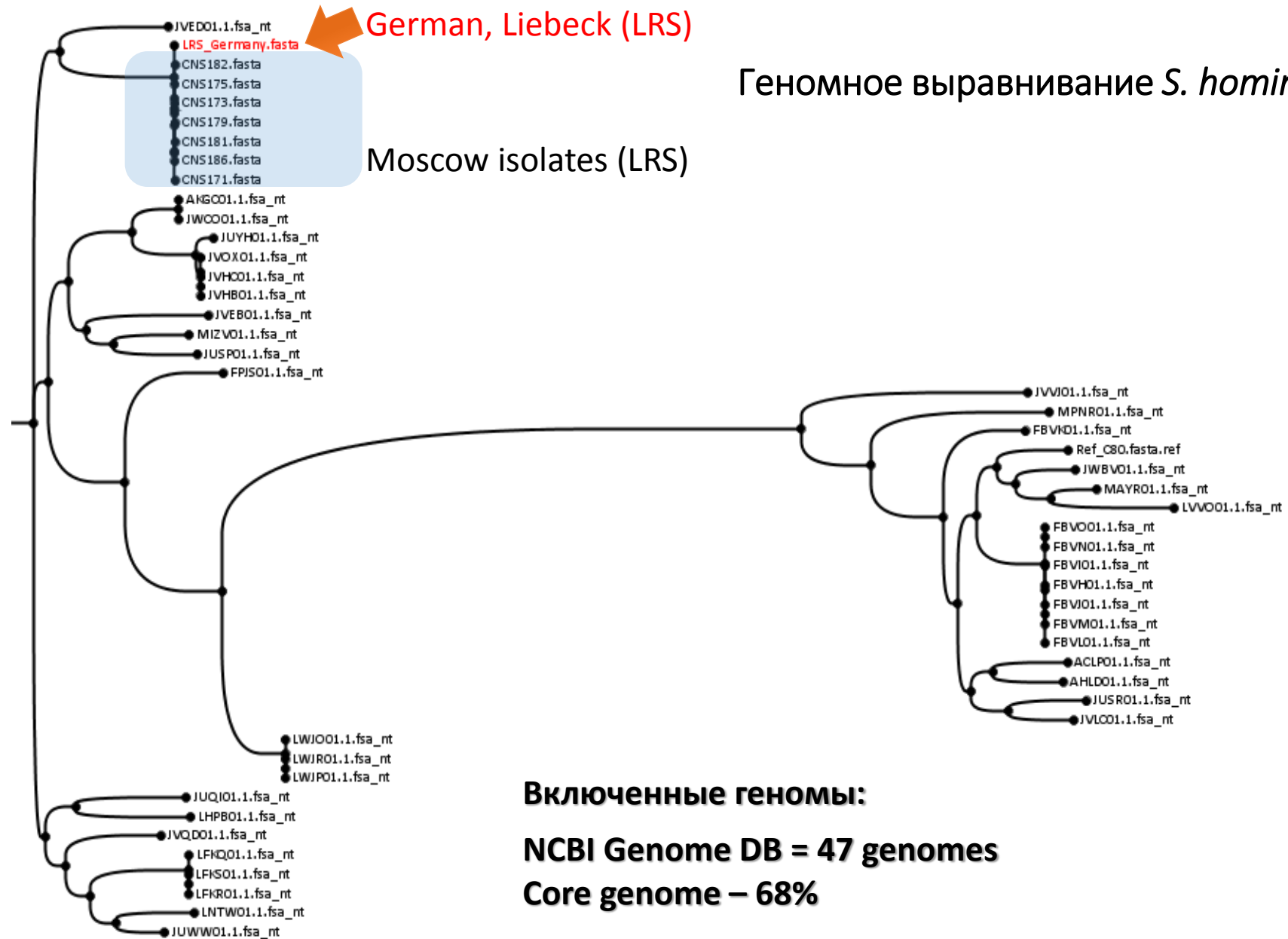
A

D

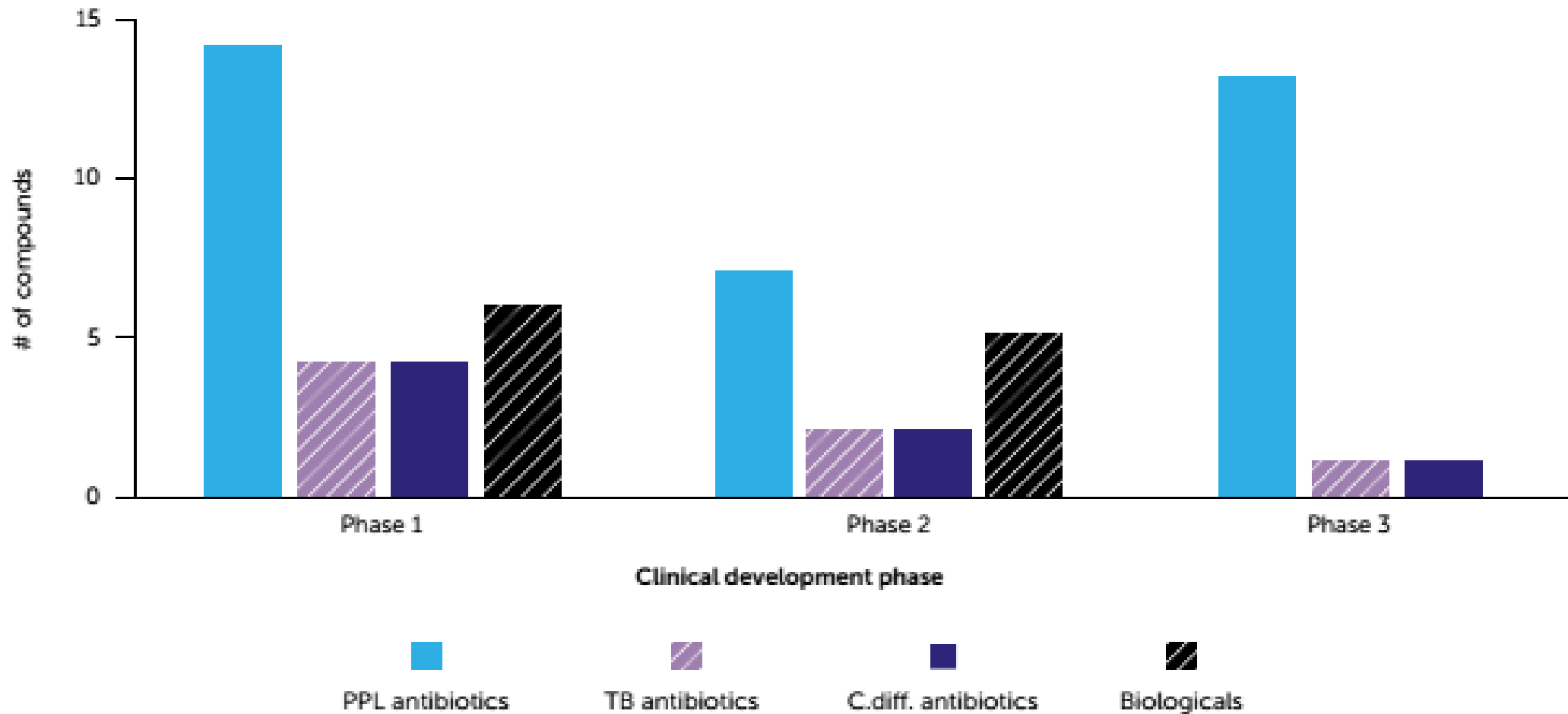
B

65 genomes
Core genome = 70%

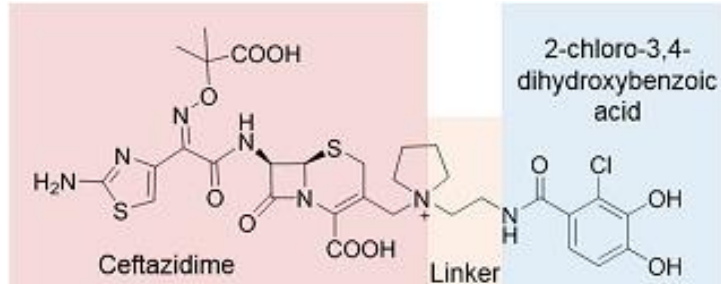
Геномное выравнивание *S. hominis*



Антибиотики на разных фазах изучения



«Троянский конь» – цефидерокол. III фаза Shionogi & Co. Ltd.



- 2-chloro-3,4-dihydroxybenzoic acid - железохелатирующий агент (сидерофор)
- Комплекс сидерофора и железа активно транспортируется внутрь бактериальной клетки
- Внутриклеточно создаются высокие концентрации
- Модифицированная молекула цефтазидима оказывается устойчивой к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая МБЛ.
- Проявляет активность в отношении множественно устойчивых *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*