Національний фармацевтичний університет
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Лекція з мікробіології з основами імунології
спеціальності 7.12020101 Фармація

ПРОБЛЕМА ЛІКАРСЬКОЇ СТІЙКОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ.

ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ

Лектор
доцент каф. мікробіології,
вірусології та імунології

План лекції

1. Побічна дія антибіотиків на організм людини.
2. Алергічні реакції.
3. Токсичні реакції.
4. Лікарський дисбактеріоз.
5. Ендогенні суперінфекції.
6. Порушення вітамінного обміну.
7. Формування неповноцінного протиінфекційної імунітету і його наслідки.
8. Реакція загострення.
9. Формування лікарськостійких форм патогенних мікроорганізмів.
10. Типи механізмів набутої резистентності мікроорганізмів.
11. Механізми генетичних обмінів.

Питання для самостійного вивчення:

Ареактивність клітин як складова неспецифічної резистентності. Інтерферони. Класифікація, індуктори, механізм утворення, біологічні функції (противірусна, протипухлинна, імуномодулююча, радіопротекторна).

Рекомендована література

1. Мікробіологія: Підр. для студ. / І. Л.Дикий, І. Ю.Холупяк, Н. Ю. Шевельова, та ін. 2-е вид.– Х. : Профессионал, 2006. – 433 с.

2. Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.И Сидорчук, И.Ю. Холупяк, Н.Е. Шевелёва, М.М. Великая, Н.А. Волкова, Л.Ф. Силаева, О.П. Стрилец, О.Г. Гейдерих, В.Е. Литаров. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002.- 444 с.

3. Микробиология. Методические рекомендации для студентов фармацевтических высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.Ю. Холупяк, М.М. Великая, Н.Е. Шевелева и др. – Х., 2004. – 144 с.

4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебн. пособ. для студ. мед. вузов / Под. ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 236с.

ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ

- Негативний вплив на організм людини
- Формування лікарськостійких форм патогенних мікроорганізмів

НЕГАТИВНИЙ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (ЗА С. М. НАВАШИНИМ)

- алергічні реакції
- токсичні реакції
- явища, пов'язані з хіміотерапевтичною дією антибіотика:

➢ лікарський дисбактеріоз
➢ ендогенна суперінфекція
➢ порушення вітамінного обміну
➢ неповноцінний протиінфекційний імунітет
➢ реакція загострення

АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ

- Суто індивідуальна чутливість хворого на алерген (АБ або його метаболіт в організмі), не обумовлена дозою препарату
- Різна ступінь вираженості реакції в залежності від:
  - дози і методу введення,
  - режиму лікування,
  - тривалості застосування.
- Механізм розвитку:
- гіперчутливість негайного типу
- або гіперчутливість уповільненого типу

189

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ АЛЕРГІЇ

Небезпечні для життя:

- анафілактичний шок
- ангіоневротичний набряк гортані (Квінке)

- Ураження шкіри і слизових оболонок (висип, дерматит, кропив'янка, фотодерматоз)
- Ураження дихальних шляхів (риніт, трахеїт, бронхіт, синусіт, бронхіальна астма)
- Ураження шлунково-кишкового тракту (стоматит, гастроентерит, проктит)
- Судинні ураження і ураження міокарда
- Ураження НС (неврит, поліневрит, радикуліт)
- Ураження нирок (нефрит, нефротичний синдром)
- Синдром, що нагадує сироваткову хворобу (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, підвищення температури, біль у суглобах, спленомегалія, лімфаденіт).

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО АБ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ВНУТРІШНЬОШКІРНІ ПРОБИ

- Розчин АБ вводять в шкіру внутрішнього боку (згинальну частину) передпліччя в об'ємі 0,1 мл
- Результати враховують через 20 хвилин за діаметром зони еритеми (або папули) у місці введення
- Якщо діаметр більше 1 см - реакція позитивна і препарат вводити не можна.

ТОКСИЧНІ РЕАКЦІЇ

- Обумовлені самим АБ, супутніми домішками, продуктами руйнування АБ в організмі
- Можуть виникнути на будь-який АБ
- Виникають частіше, ніж алергічні
- Ступінь вираженості реакції залежить від:
- потенційної токсичності АБ,
- стану організму хворого,
- дози,
- методу введення,
- тривалості лікування,
- взаємодії з іншими препаратами.

ПРОЯВИ ТОКСИЧНИХ ЯВИЩ

- Нейротоксична дія (ураження вестиб. апарату, зорових нервів, слух. гілок 8 пари черепних нервів, поліневрити)
- Нефротоксична (нефрити)
- Гепатотоксична (гепатити, жирова інфільтрація печінки)
- На шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея)
- На кровоносну систему (гіпопластич., гемолітична анемія, ураження кісткового мозку)

- На імунну систему (пригнічення АТ-утворення, фагоцитозу)
- Ембріотоксична і тератогенна дія (вплив на ріст кісток, ураження слуху, нирок).

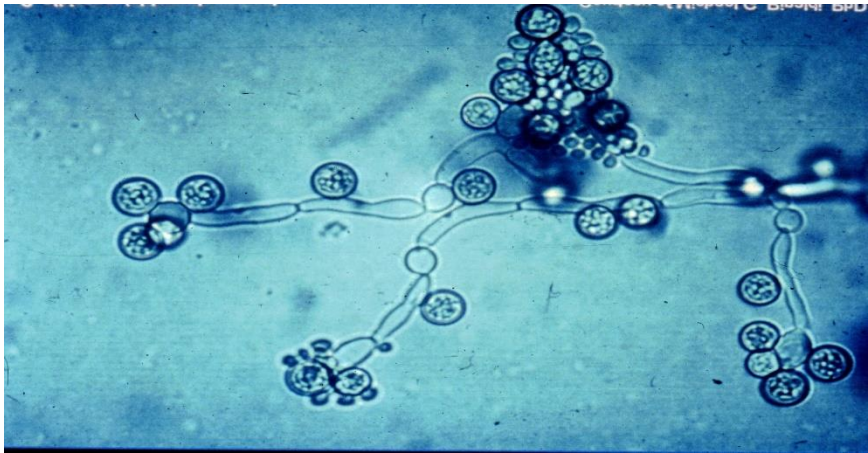
ЛІКАРСЬКИЙ ДИСБАКТЕРІОЗ

це порушення біологічної (симбіонтної) рівноваги в нормальній мікрофлорі організму людини;

- Кількісні та якісні зміни мікробіоценозів, що становлять нормальну мікрофлору, у бік збільшення частки умовно-патогенних (потенційно небезпечних) мікроорганізмів

ЕНДОГЕННІ СУПЕРІНФЕКЦІЇ

- бактеріальної етіології - протейна, синьогнійна, ешерихіозна інфекції
- грибкової етіології - плісеневі мікози (аспергільоз), кандидози (кандидомікоз).



КЛІНІЧНІ ФОРМИ КАНДИДОЗУ

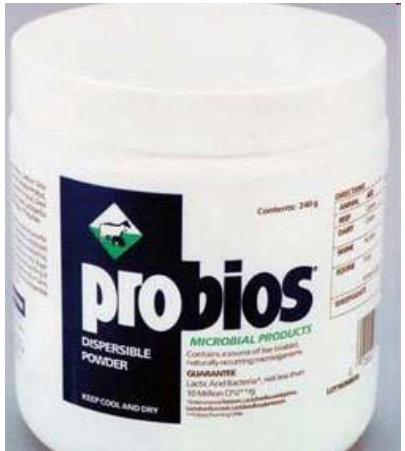
Кандидоз слизової оболонки рота - ураження слизової щік, ньоба, зіва, язику, ясен.

На слизових нальоти білого кольору, сирнистого характеру.

Болючість і дискомфорт при прийомі їжі.

ЗАХОДИ ЗАГАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ КАНДИДОЗІВ ЯК ЕНДОГЕННИХ СУПЕРІНФЕКЦІЙ

- Застосування АБ вузького спектру дії
- Комплексне застосування антибактеріальних та протигрибкових АБ
- Використання еубіотиків як природних антагоністів кандид (пробіотиків, пребіотиків).



ПОРУШЕННЯ ВІТАМІННОГО ОБМІНУ

Вітамінна недостатність, гіповітаміноз B_2, B_6, B_{12}, PP (нікотинової кислоти), пантотенової кислоти, вітаміну К.

Причини:

- Зниження синтезу вітамінів кишковою мікрофлорою при її пригніченні
- Порушення процесу всмоктування вітамінів, що надходять з їжею
- Пригнічення утворення метаболітів, що беруть участь у синтезі вітамінів в організмі людини.

ФОРМУВАННЯ НЕПОВНОЦІННОГО ПРОТИІНФЕКЦІЙНОЇ ІМУНІТЕТУ І ЙОГО НАСЛІДКИ

- Швидка загибель збудників
- Недостатня антигенна стимуляція імунної системи
- Неповноцінна імунна відповідь
- Небезпека повторного захворювання (реінфекції), переходу інфекції в хронічну форму і рецидивів захворювання

РЕАКЦІЯ ЗАГОСТРЕННЯ

- Реакція бактеріоліза або «Терапевтичний шок»
- Спостерігається при інфекціях, викликаних бактеріями, що мають ендотоксин: черевному тифі, бруцельозі і пр.

Схема розвитку:

- Швидке руйнування мікробів
- Вивільнення ендотоксинів
- Інтоксикація: озноб, висока температура, лихоманка, рясний піт, у важких випадках - летальний результат.

ФОРМУВАННЯ ЛІКАРСЬКОСТІЙКИХ ФОРМ ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

- У 2001 р. ВООЗ був прийнятий і опублікований фундаментальний документ «Глобальна стратегія щодо стримування антимікробної резистентності ».

- Запобігання формування та розповсюдження антимікробної резистентності визнано ВООЗ, країнами Європейського Союзу і Північної Америки як глобальна проблема, а також як національний пріоритет.

- У США поширення антимікробної резистентності розглядається як одна із загроз національної безпеки.

ІСТОРІЯ ПИТАННЯ

- В кінці 60-х років минулого століття, після повсюдного розповсюдження антибіотиків, звучала фраза: «Прийшла пора закрити підручники з інфекційних хвороб».
- У 1988 р. інфекційні захворювання навіть не потрапили до першої десятки причин смертності.
- У 1995 р. інфекційні захворювання вийшли на третє місце серед причин смертності.
- 2000 рік - «Чи є майбутнє у антибіотикотерапії?»

РЕЗЮМЕ

Більш як півстолітня антимікробна хіміотерапія, при всіх її очевидних успіхах в боротьбі з тяжкими бактеріальними інфекціями, послужила, в той же час, потужним фактором еволюційного значення і призвела до значного збільшення темпів мінливості патогенних мікроорганізмів, що є віддзеркаленням ***найвищих адаптаційних можливостей прокаріотів.***

На думку ряду фахівців, закони еволюції свідчать про те, що, врешті-решт, мікроорганізми стануть стійкими до будь-якого антибіотика.

КОНКРЕТНІ ПРИЧИНИ ПОШИРЕННЯ СТІЙКИХ ФОРМ МІКРООРГАНІЗМІВ

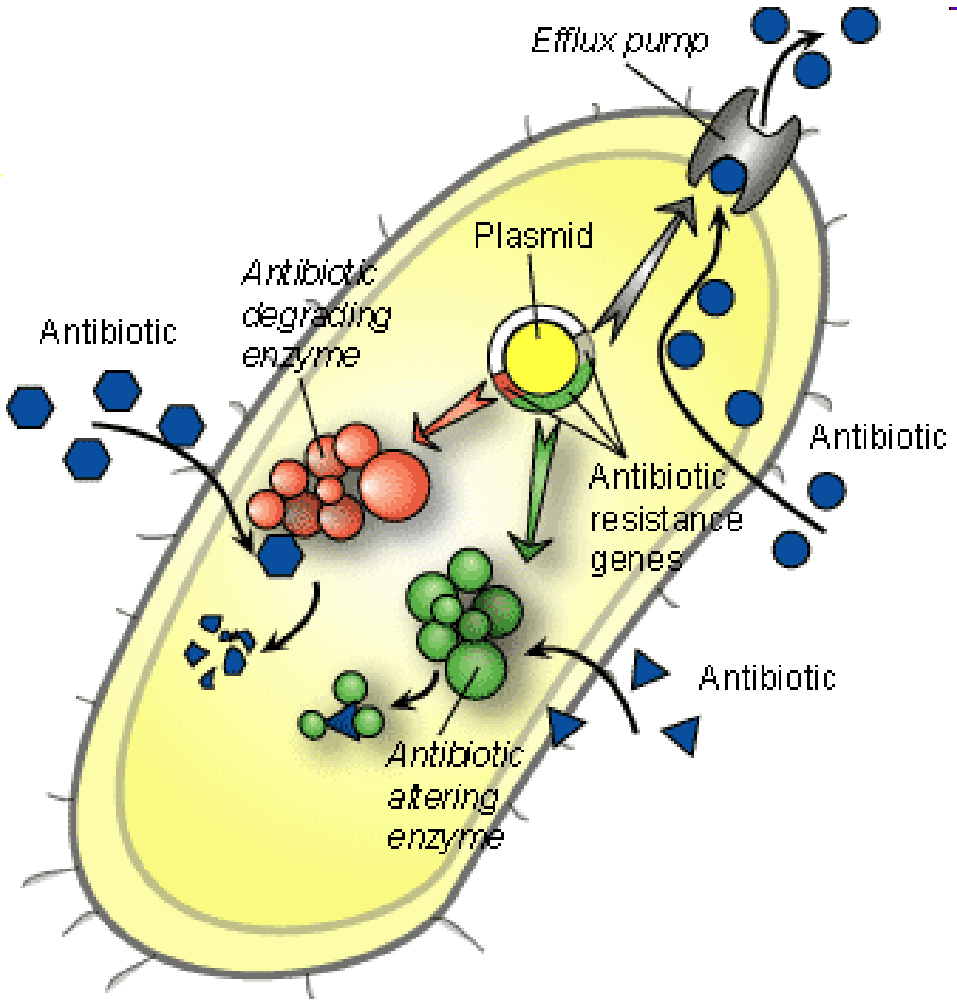
- використання препаратів для емпіричної терапії,
- профілактичне застосування при вірусних захворюваннях,
- широке застосування за сумнівними показаннями,
- застосування у тваринництві,
- неадекватність дозування і тривалості терапії,
- самолікування,
- посилення міграційних процесів та ряд інших соціальних та економічних причин.

Антибіотики не володіють здатністю прямої грубої дезорганізації хімічної структури клітини-мішені, як це властиво багатьом антисептикам.

Антибіотики виявляють свою дію через вибіркове блокування однієї з складових пластичної або біохімічної функції мікроорганізму,
що створює передумови для виживання збудника на рівні популяції і формування стійкого штаму.

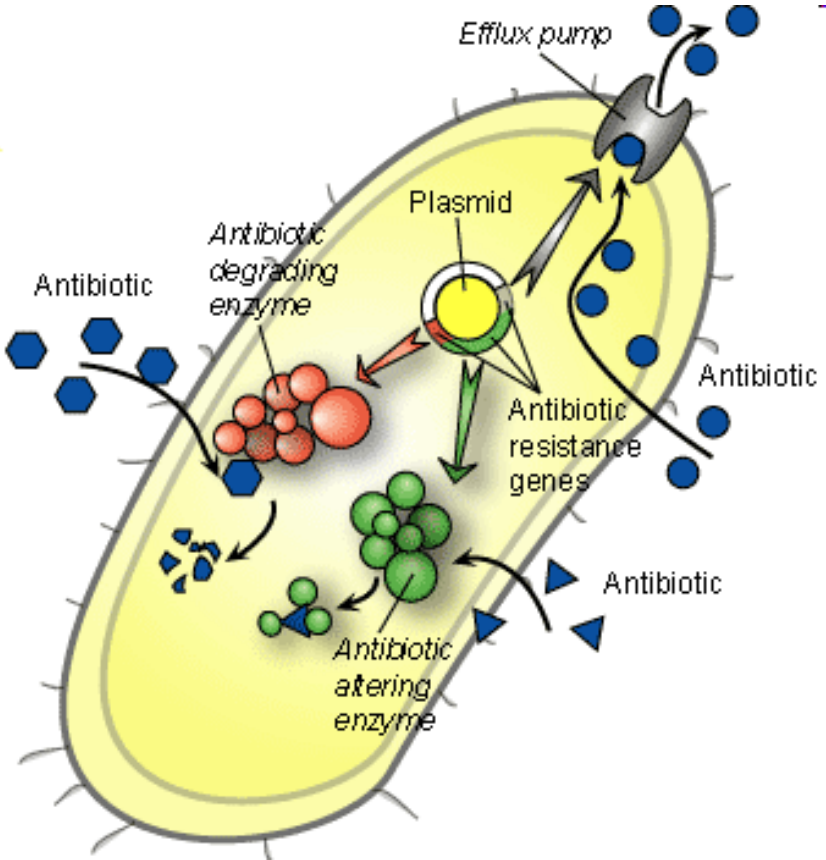
ТИПИ МЕХАНІЗМІВ НАБУТОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

- Ензиматична інактивація антибіотика
- Модифікація структури внутрішньоклітинної мішені, на яку діє препарат
- Зміна проникності зовнішніх оболонкових структур клітини для препаратів
- Активне виведення (викид) препарату з клітини



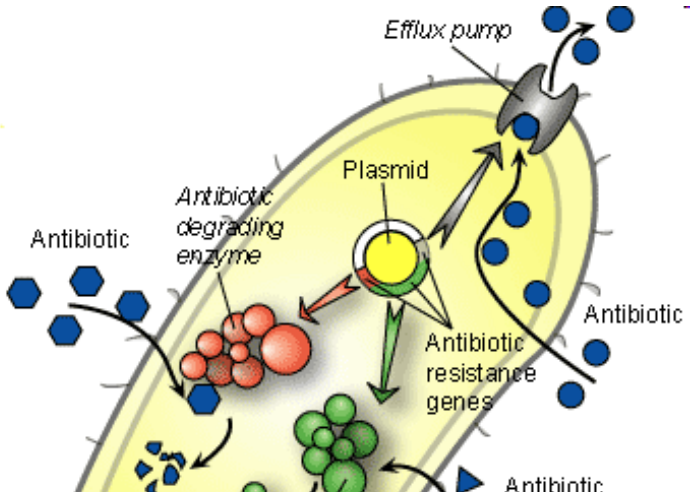
ЕНЗИМАТИЧНА ІНАКТИВАЦІЯ АНТИБІОТИКА

- Ензиматичне руйнування препарату
- Ензиматична модифікація молекул препарату



АКТИВНЕ ВИВЕДЕННЯ (ВИКИД) ПРЕПАРАТУ З КЛІТИНИ

- Механізм базується на концепції універсального підтримання клітинного гомеостазу шляхом активного викиду ксенобіотиків з клітини, яка дозволила розкрити широко поширені механізми резистентності
- В основі цього явища лежить значне підвищення в цитоплазматичній мембрані кількості специфічних білків, які умовно іменуються «помпами».



ВИНИКНЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПОВ'ЯЗАНО З

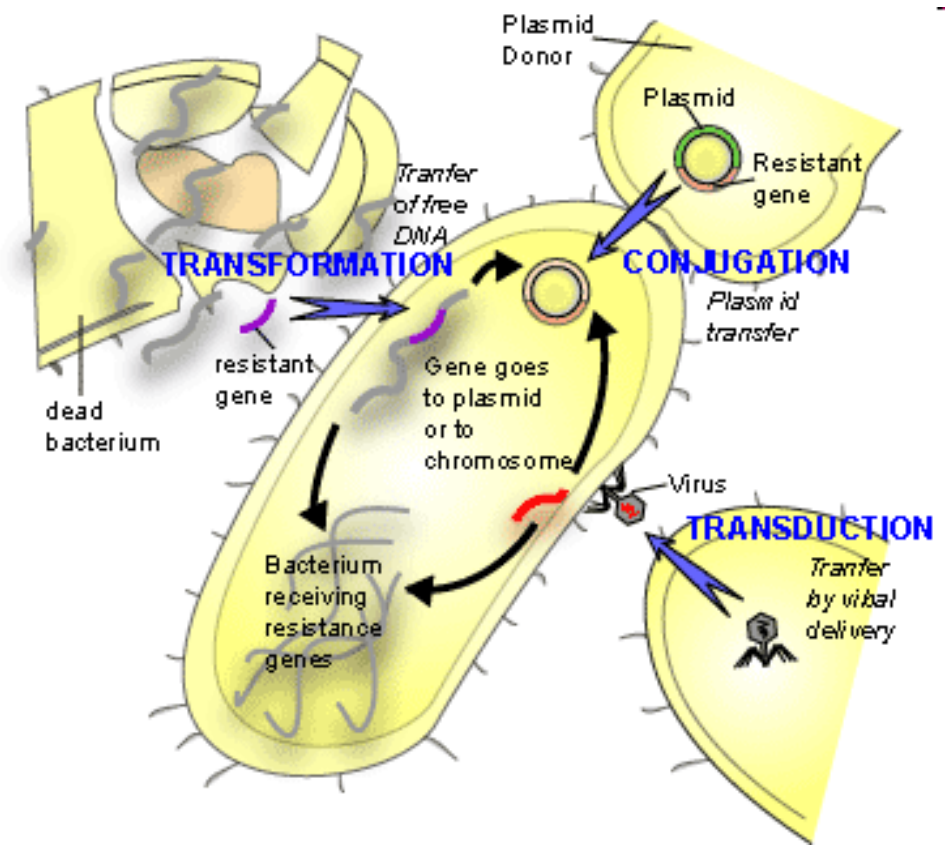
генетичними змінами хромосомного і позахромосомного характеру в процесах мутацій та різноманітних генетичних обмінів.

Особливу роль у цьому відіграють генетичні обміни (рекомбінації)

можна вважати доведеним, що вони відіграють важливу роль у саморегуляції мікробних популяцій і в біологічній еволюції в цілому.

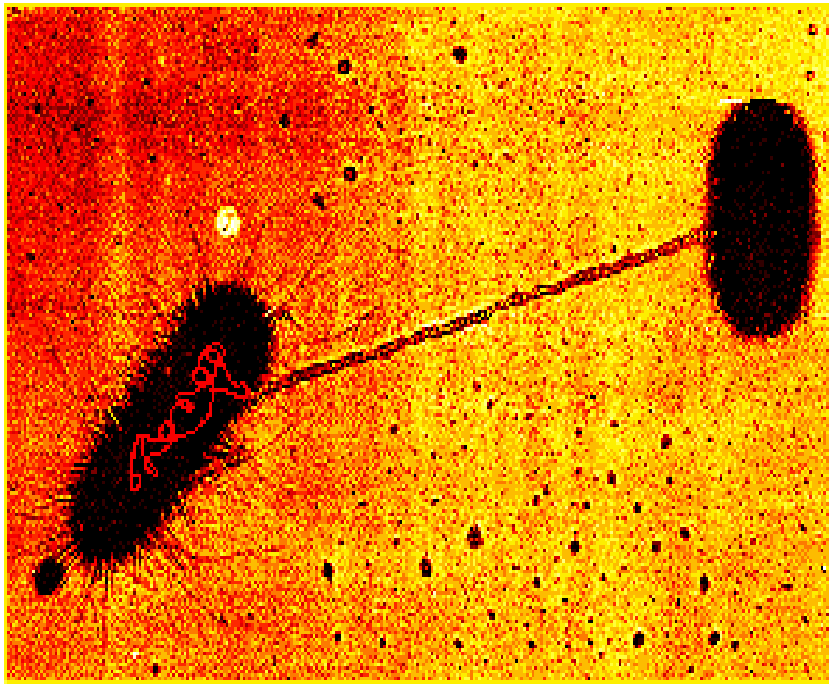
МЕХАНІЗМИ ГЕНЕТИЧНИХ ОБМІНІВ

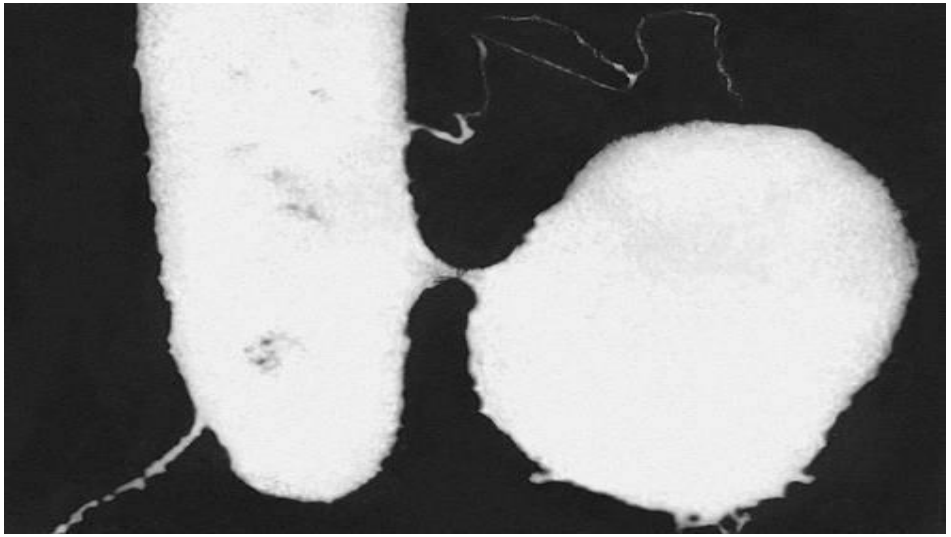
- Трансформація (Безпосередня передача екзогенної ДНК до компетентної клітини-реципієнта)
- Трансдукція (можуть переноситися гени фага, хромосомні гени, плазміди, транспозони та їх комбінації)
- Кон'югація.



КОН'ЮГАЦІЯ

- Процес передачі рухомих генетичних елементів (фрагментів ДНК) від клітини до клітини шляхом тимчасового з'єднання (утворення кон'югаціонного містка).





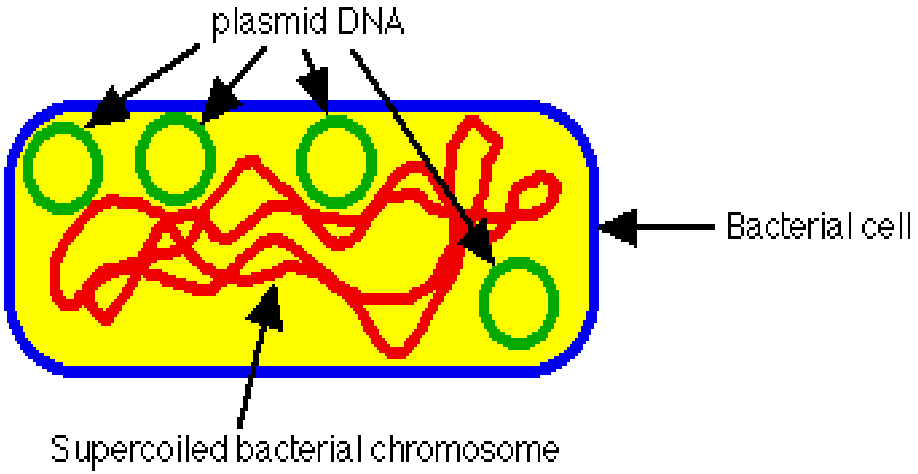
У ТРАНСДУКЦІЇ ТА КОН'ЮГАЦІЇ БЕРУТЬ УЧАСТЬ РУХЛИВІ (МІГРУЮЧІ) ГЕНЕТИЧНІ ЕЛЕМЕНТИ

- Фаги
- Плазміди
- Транспозони
- IS-елементи

ПЛАЗМІДИ

- Позахромосомні фрагменти ДНК
- Складають 1-3% від маси хромосоми
- Здатні до автономного існування, самореплікації та інтеграції у хромосому.
- Здатні передаватися стійким донором чутливому реципієнту, забезпечуючи його стійкість до антибіотика, з яким не було прямого контакту.
- В інфекційному процесі важливу роль відіграють різні види плазмід: R-плазміди, плазміди вірулентності, бактеріоциногенності, біодеградації та ін

R-ПЛАЗМІДИ



- Містять гени, що надають клітині-хазяїну резистентність до антибіотиків, солей важких металів, інших лікарських препаратів.

Висновки

Побічна дія антибактеріальних препаратів:

- алергічні реакції
- токсичні реакції
- явища, пов'язані з хіміотерапевтичною дією антибіотика:

➢ лікарський дисбактеріоз
➢ ендогенна суперінфекція
➢ порушення вітамінного обміну
➢ неповноцінний протиінфекційний імунітет
➢ реакція загострення

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!
20mg
PD156