

Микробиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи доцент Андреев В.А.





*

- Рост летальности.

*

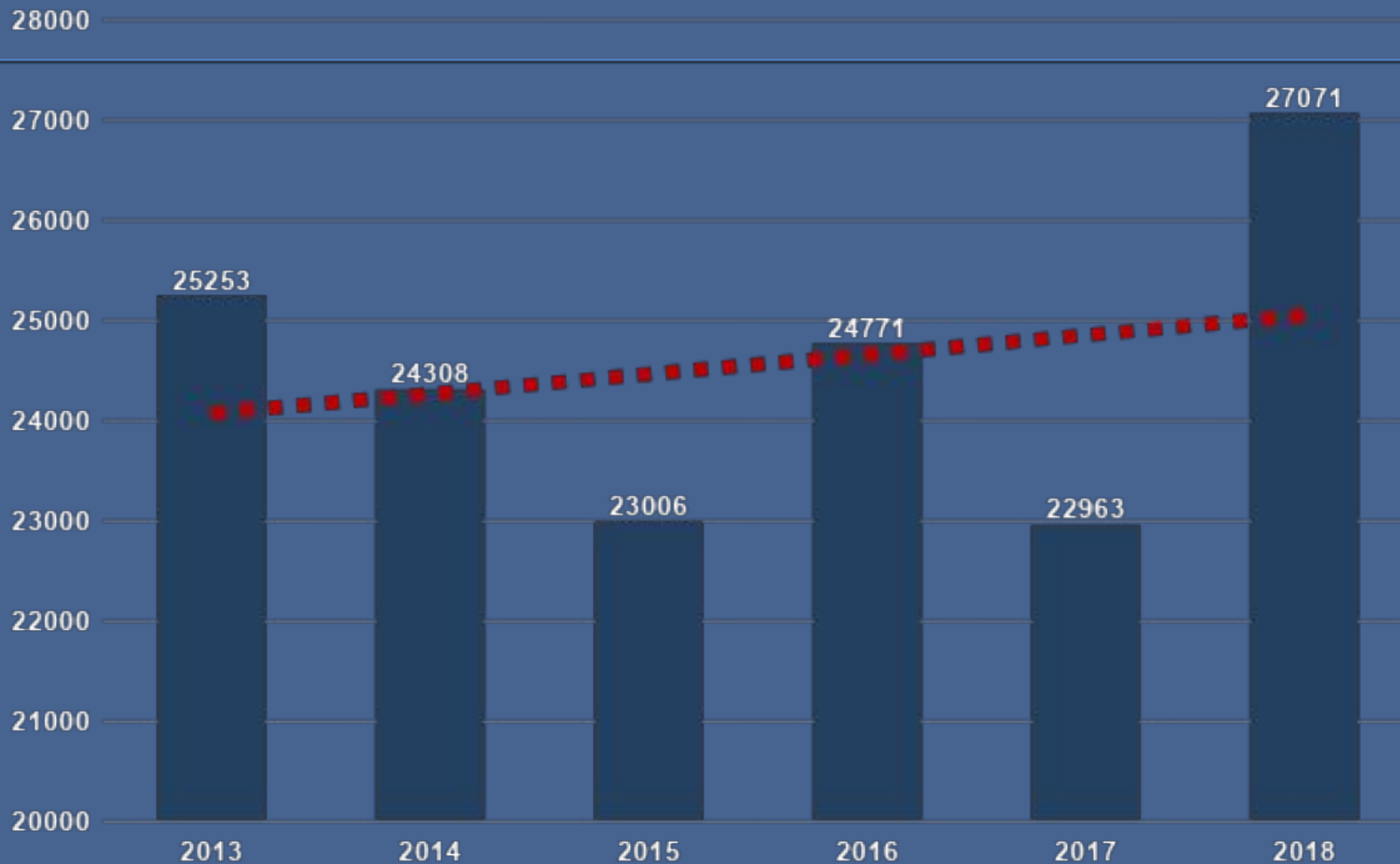
- Материальные потери.

*

- Социальный и психологический ущерб.

Количество зарегистрированных случаев ИСМП в РФ

Количество случаев



Определение ВОЗ

Нозокомиальные инфекции (nosocomium - лат. nosokomeo - греч. - больница)

1. Любое инфекционное заболевание, которое возникает:

- У госпитализированных больных после пребывания в стационаре
- без признаков инфекции при поступлении
- если пациент не находился в инкубационном периоде

2. Инфекция, непосредственно связанная с предыдущей

госпитализацией или обращением в стационар

3. Любая инфекция у сотрудника, связанная с его работой в стационаре

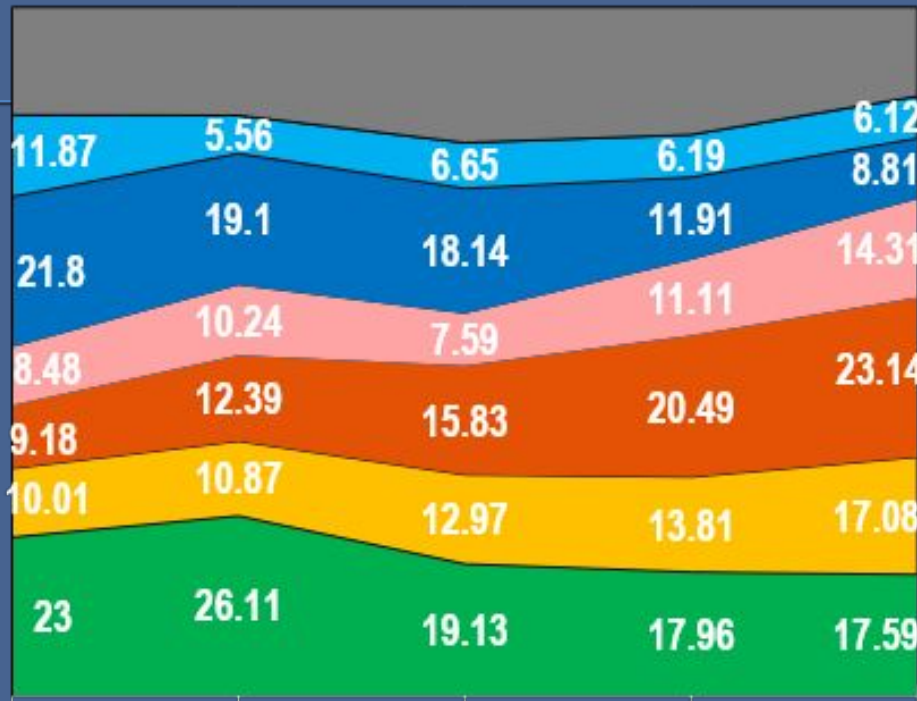
Основные возбудители госпитальных инфекций

- Патогенные и условно-патогенные бактерии
- Условно-патогенные грибы (Преимущественно *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*)
- Вирусы, обуславливающие гепатиты, ВИЧ инфекцию, локальные и генерализованные формы герпетической и цитомегаловирусной инфекцией
- Возбудители дерматомикозов

Основные возбудители гнойно-воспалительных инфекций в госпитальных условиях

- Грамположительные аэробные и факультативно-анаэробные бактерии (*Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, реже *Streptococcus spp.* и др.)
- Грамотрицательные аэробные и факультативно-анаэробные бактерии :
 - Неферментирующие (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Burkholderia spp.* и др.)
 - Энтеробактерии (*Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *E. coli* и др. энтеробактерии), *Aeromonas spp.*, *Moraxella spp.* и др.
- Анаэробные грамположительные и

Основные полирезистентные (MDR, XDR) микроорганизмы – возбудители ИСМП



Другие

Энтерококки

S. aureus

E. coli

K. pneumoniae

A. baumannii

P. aeruginosa

Координатор
мониторинга
клинических
изолятов –
Российский НИИ
антимикробной
химиотерапии
(Смоленск)

2002-04 (n=4574) 2006-08 (n=3026) 2010-12 (n=1819) 2013-14 (n=3880) 2015-16 (n=5731)

Показана доминирующая роль в микробном пейзаже полирезистентных бактерий *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Их предложено рассматривать в качестве основных потенциальных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)

ГЕОГРАФИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

1993-1995 гг., 2 города
1995-1997 гг., 9 городов
1997-2000 гг., 15 городов
2000-2005 гг., 30 городов
2005-2014 гг., 49 городов



ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ *C. DIFFICILE*

Первое выделение "*Bacillus difficilis*" из образцов стула у ребенка (Hall and O'Toole, 1935; Snyder, 1937).

B. difficilis, выделенные из содержимого кишечника тюленей, переименованы в *Clostridium difficile* (Smith and King, 1960).

Первое предположение о роли в патологических процессах у людей (Smith and King, 1962).

Этиологическая связь с заболеваниями кишечника у людей (George et al., 1978).

Разработка экспериментальной модели псевдомембранозного колита у хомяков (Chang et al, 1978).

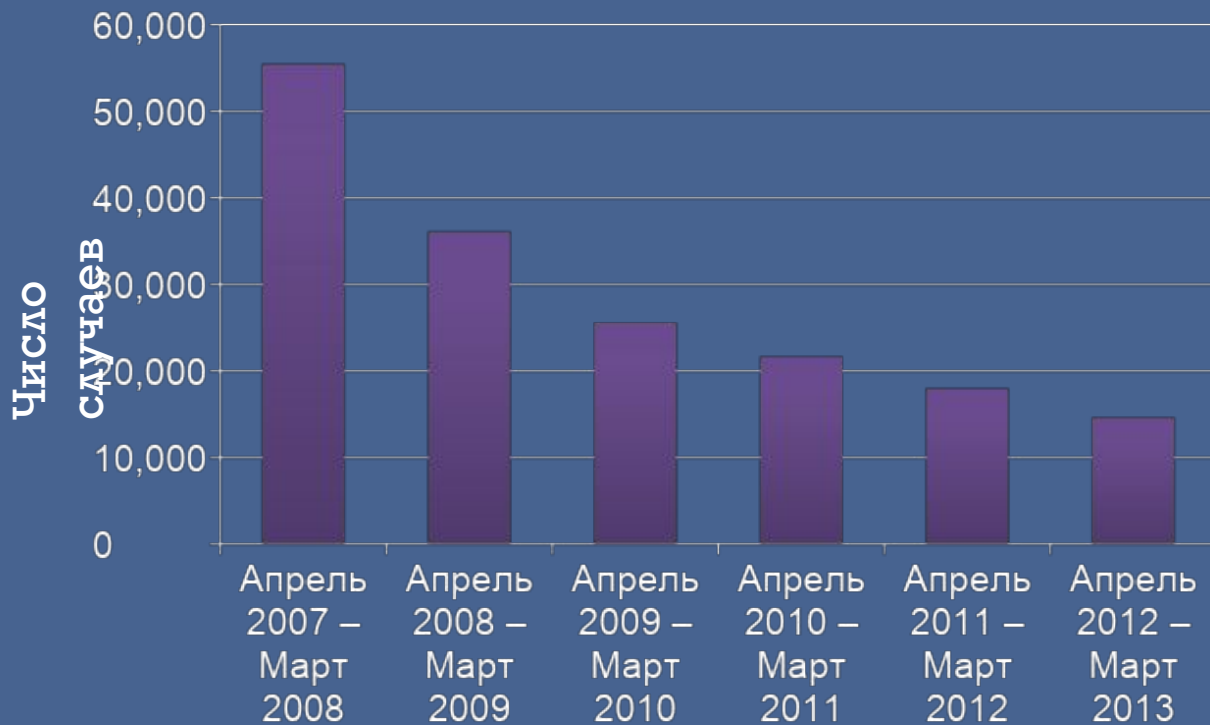
Идентификация двух токсинов *C. difficile* – энтеротоксина (TcdA) и цитотоксина (TcdB) (Wilkins et al, 1982).

Подтверждена роль *C. difficile* во внутрибольничной заболеваемости (1990 гг.).

Описание множественных внутрибольничных вспышек колитов, вызванных *C. difficile* (2000 гг.).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ *S. DIFFICILE*

1. «Конкурент» *Staphylococcus aureus* среди основных возбудителей нозокомиальных инфекций в развитых странах.
2. США:
 - i. частота заболеваемости может достигать 300 000 человек в год.
 - ii. занимает 18-е место как причина смерти людей старше 65 лет, убивая 15 000 – 20 000 человек ежегодно.
 - iii. финансовый ущерб составляет 8,2 млрд долларов в год.
3. Великобритания (Health Protection Agency, 161 госпиталь):



КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ *S. DIFFICILE*



70% проб стула детей в первый месяц жизни и 2-5% проб стула «здоровых» взрослых людей содержат *S. difficile*.

Факторы риска:

- ◆ Госпитализация.
- ◆ Прием антибиотиков (клиндамицин, цефалоспорины, фторхинолоны и др.).

Клинические проявления:

- ◆ Антибиотико-ассоциированная диарея.
- ◆ Псевдомембранозный колит.
- ◆ Мегаколон.

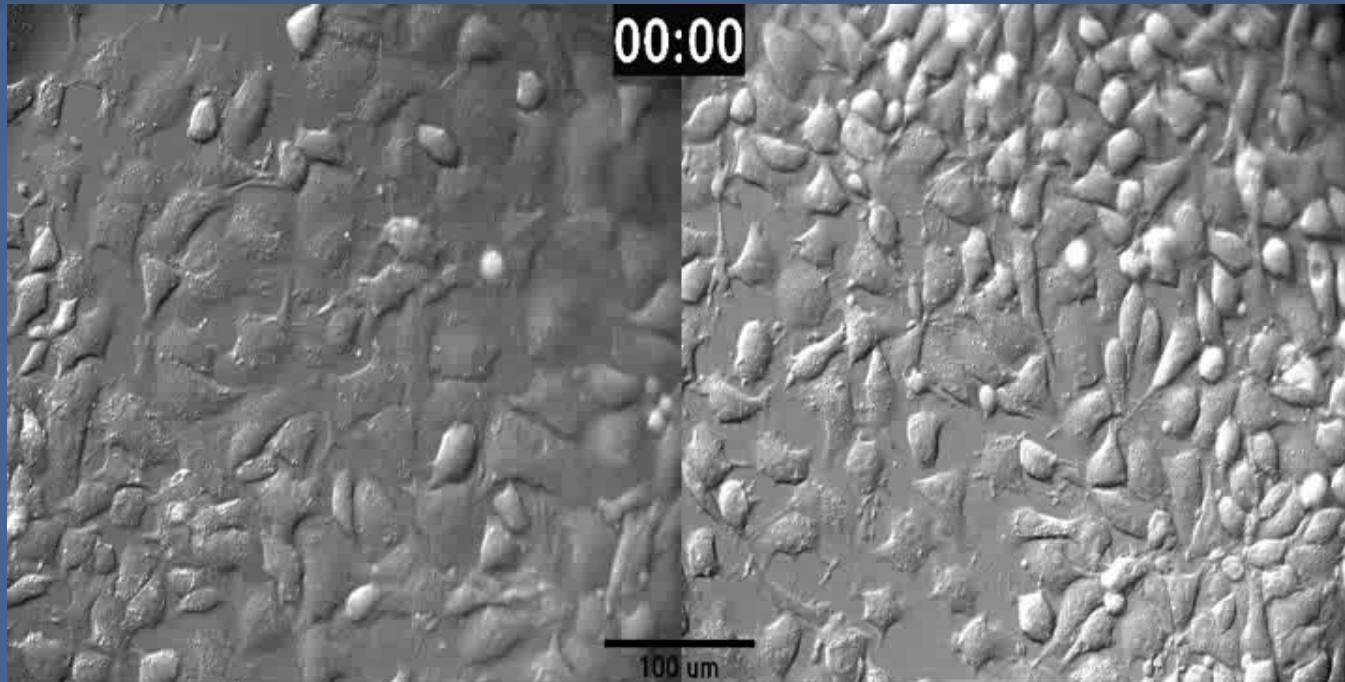
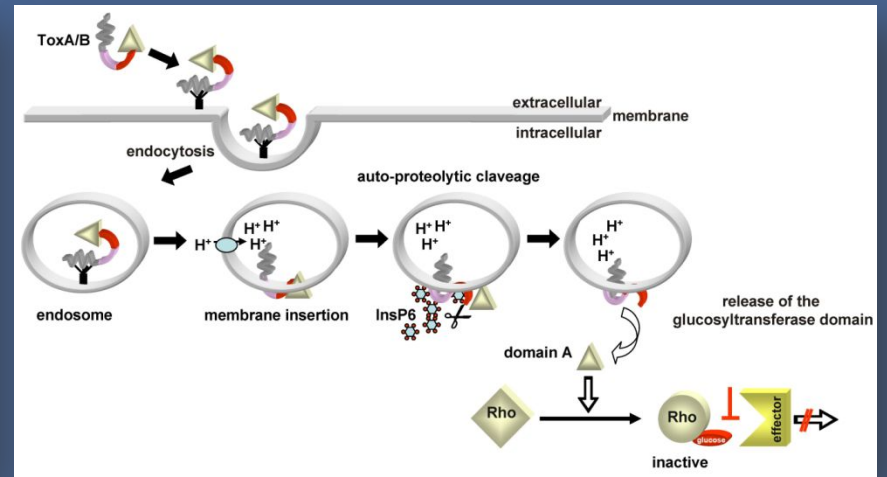
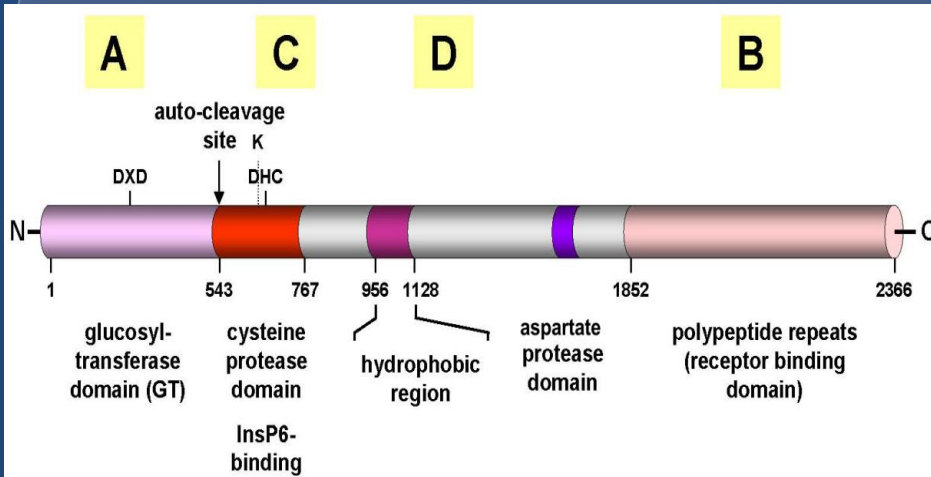
Клиническая симптоматика:

- ◆ Диарея.
- ◆ Лейкоцитоз.
- ◆ Гипоальбуминемия.
- ◆ Повышенная температура.
- ◆ «Острый живот».

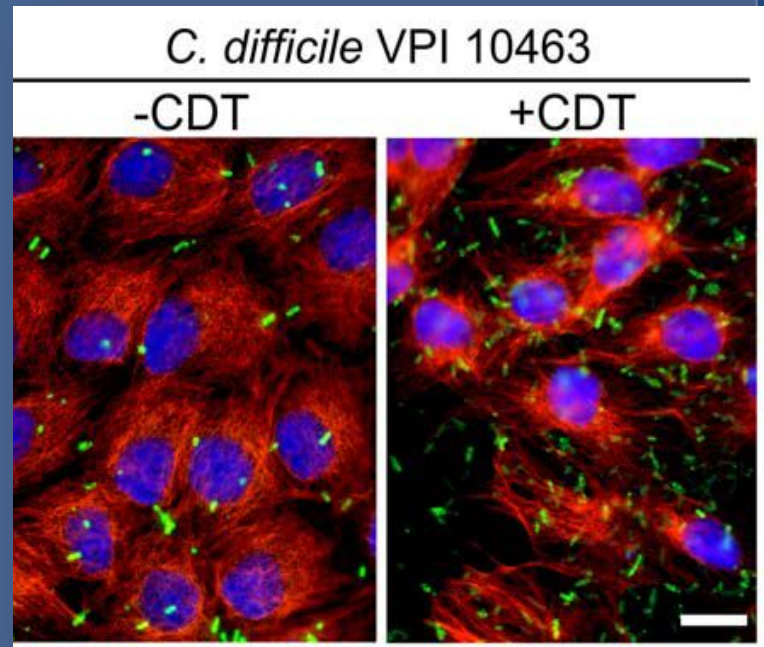
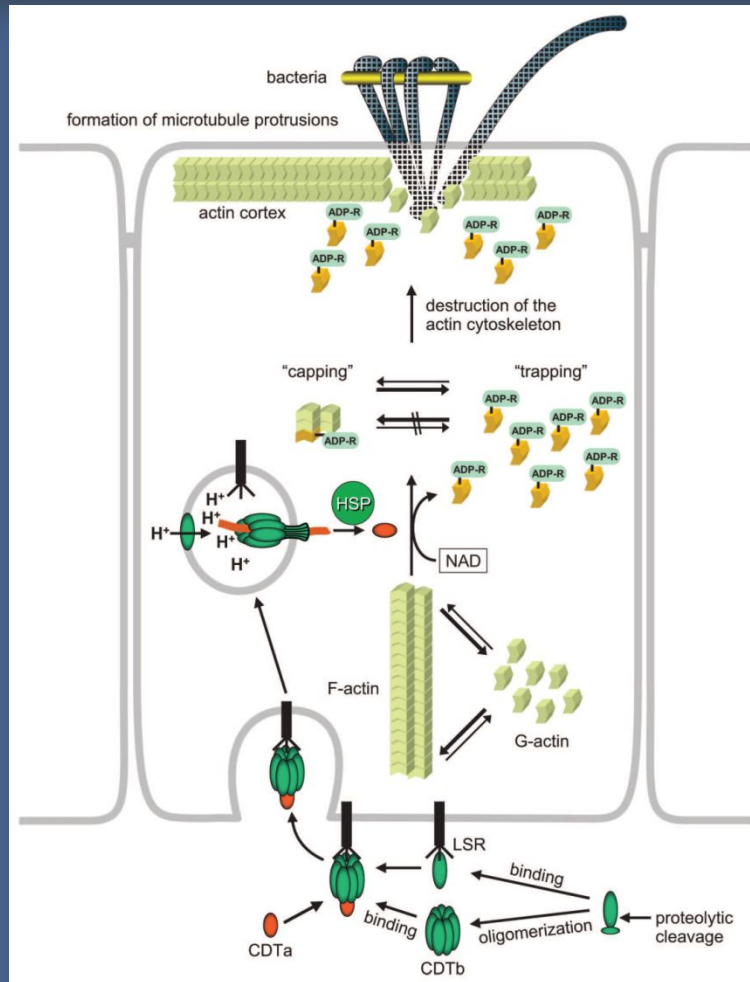
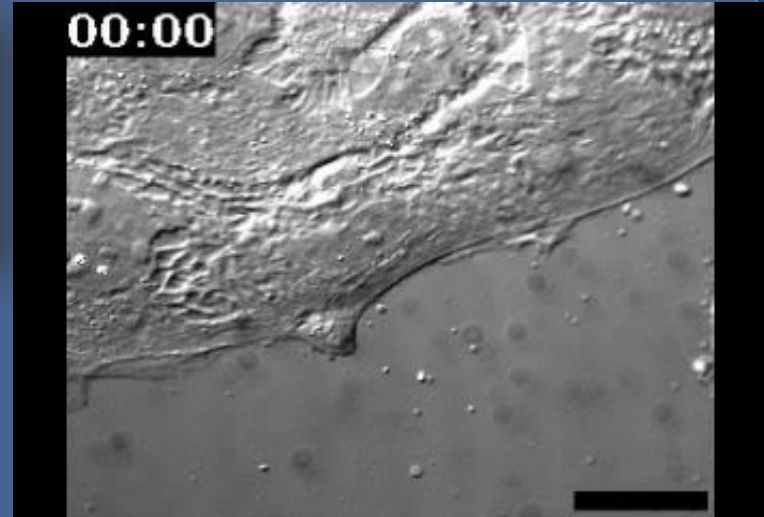
ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ *S. DIFFICILE*



ГЛЮКОЗИЛИРУЮЩИЕ ТОКСИНЫ TCD-A И TCD-B *C. DIFFICILE*



БИНАРНЫЙ АДФ-РИБОЗИЛИРУЮЩИЙ ТОКСИН CDT *C. DIFFICILE*



ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ *C. DIFFICILE*

Выделение
чистой культуры

- «Золотой стандарт» по чувствительности и специфичности
- Продолжительность анализа – несколько дней
- Стоимость \$5-\$10

Нейтрализация
цитотоксичности

- Высокая чувствительность
- Выявляет только токсин В
- Стоимость \$15-\$30

ИФА (выявление
токсинов А и В)

- Самый распространенный метод
- Низкая чувствительность
- Стоимость \$5-\$15

ИФА (выявление
глутамат-
дегидрогеназы)

- Высокая чувствительность и специфичность
- Выявляет как патогенные так и непатогенные штаммы
- Стоимость \$5-\$15

ПЦР

- Малое время анализа
- Высокая трудоемкость
- Стоимость \$20-\$50

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ *C. DIFFICILE*

Отмена антибиотиков,
используемых по
основному
заболеванию.

Трансплантация
фекальной микрофлоры

Иммунотерапия и
вакцинопрофилактика.

Специфическая
антибиотикотерапия:
метронидазол, ванкомицин,
фидаксомицин, тайгециклин.

Использование
пробиотиков
(*Saccharomyces*,
Lactobacilli).

Специфическая
антитоксическая
терапия.

Основные особенности госпитальных штаммов

- ⦿ Полирезистентность к антибиотикам
- ⦿ Измененная вирулентность
- ⦿ Повышенная адгезивность

Бациллоноситель - важнейший источник ВБИ!

Бациллоносительство - форма инфекционного процесса, при котором наступает динамическое равновесие между макро- и микроорганизмом на фоне отсутствия клинических симптомов, но с развитием иммуно-морфологических реакций. Пассаж м/организма через 5 ослабленных лиц приводит к усилению агрессивности микроба.

Факторы риска госпитальных инфекций

- Длительность нахождения в ОРИТ
- Широкое использование антибиотиков
- Тяжесть состояния (APACHE II > 15)
- Возраст >60 лет
- Сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет и др.)
- Инвазивные диагностические и лечебные процедуры
- Использование антисекреторных и гормональных средств
- Переливание компонентов крови

ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОРИТ

Enterobacteriaceae 32,0%

P. aeruginosa 27,3%

Staphylococcus spp. 18,8%

Acinetobacter baumannii 10,4%

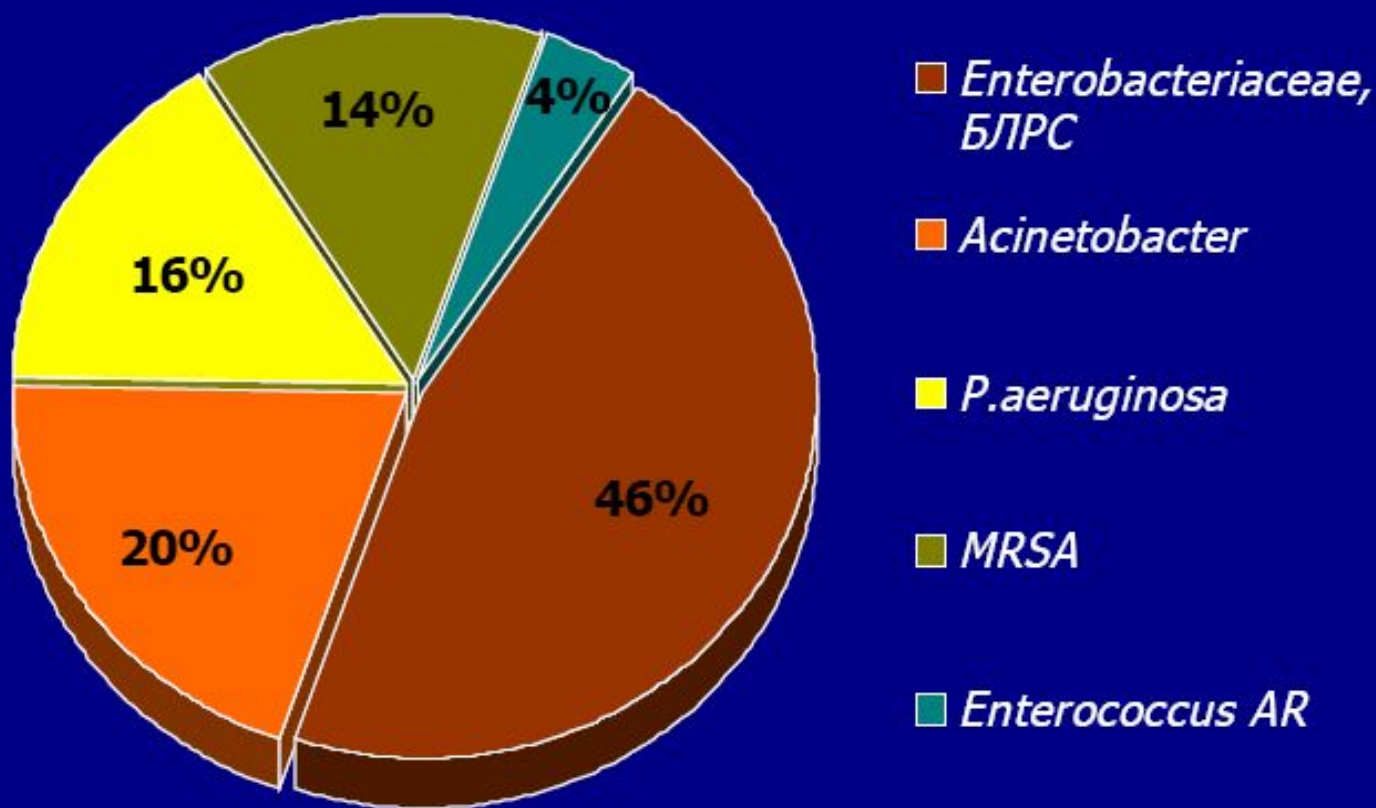
Enterococcus spp. 5,7%

Stenotrophomonas maltophilia 1,5%

Другие 4,3%

Анализ адекватности Стартовых Эмперических режимов антибактериальной Терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (АСЭТ)

17 центров, 15 городов, n=136, 2003 – 2006 г



Enterobacteriaceae: E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter

Механизмы развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам

- Нарушение проницаемости клеточной стенки для химиопрепаратов (наличие пориновых каналов у Гр- бактерий)
- Ферментативная инаktivация антибиотиков (например выработка β лактомаз)
- Модификация структуры клеточных мишеней (например появление нового ПСБ 2a у стафилококков, обладающих сниженной афинностью к бета-лактамам)
- Активное выведение антибиотиков из микробной клетки (эффлюкс описанный для макролидов, линкозамидов, тетрациклинов, вследствие синтеза транспортных белков)
- Формирование метаболического шунта, описанного для сульфаниламидов

Резистентный стафилококк

Methicillin (**O**xacillin)

Resistant

Staphylococcus

Aureus

Оксациллин	R
Цефазолин	R
Цефтриаксон	S → R
Имипинем	S → R
Гентамицин	R
Клиндомицин	S → R
Ванкомицин	S
Линезолид	S

- Механизм устойчивости: модификация мишени действия всех бета-лактамовых антибиотиков – пенициллинсвязывающего белка

- **MRSA – устойчивы ко всем беталактамовым антибиотикам**

- Ассоциированная устойчивость

Аминогликозиды

Линкозамины

Макролиды

Тетрациклины

Лечение стафилококковых инфекций

MSSA

- Наиболее эффективны
 - Оксациллин
 - Цефазолин
- Равноэффективны
 - Цефуроксим
 - Цефепим
 - Клиндамицин
 - Амоксициллин/Клавуланат
 - Тиенам

MRSA

Доказанная эффективность

- Ванкомицин
- Линезолид
- Мупироцин (местно)

Предполагаемая эффективность

- Ципрофлоксацин
- Ко-тримоксазол
- Рифампицин
- Фузидин

Ванкомицин менее эффективен против MSSA

Летальность при лечении MSSA-бактериемии

Клоксациклин	0/10
Ванкомицин	8/17 (47%)

Gonzalez C. e.a.CID 1999;

Ферменты	Характеристика
Стафилококковые бета-лактамазы, плазмидные, класс А	<p>Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина.</p> <p>Чувствительны к ингибиторам.</p>
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий широкого спектра, класс А	<p>Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения.</p> <p>Чувствительны к ингибиторам.</p>
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий расширенного спектра, класс А	<p>Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I - IV поколений.</p> <p>Чувствительны к ингибиторам.</p>
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс С	<p>Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I - III поколений.</p> <p>Не чувствительны к ингибиторам.</p>
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс А	<p>Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I - II поколений.</p> <p>Чувствительны к ингибиторам.</p>
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс В	<p>Эффективно гидролизуют практически все бета-лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.</p>

Бета-лактамазы

Цеф I Цеф II Цеф III Цеф IV

Карб

Класс C

+

+

+

-

-

Класс A

-

-

-

-

Класс D

+

+

+

+

Широкий спектр

+

-

-

-

Расширенный спектр

+

+

+

+

Класс B

+

+

+

+

+

(металлобета lactомазы)

Бета-лактамазы расширенного спектра

- Широко распространены у госпитальных штаммов *Klebsiella* spp. и *E.coli* (частота может достигать 90%)
- Клинически не эффективны цефалоспорины I-III поколений и аминогликозиды, высокий уровень ассоциированной устойчивости к фторхинолонам
- Трудности детекции обычными методами. Косвенные признаки:
 - Госпитальный штамм *Klebsiella* spp. или *E.coli*
 - Устойчивость *in vitro* хотя бы к одному из тестируемых ЦС III
 - Увеличение зоны подавления роста в присутствии клавуланата

Клиническая интерпретация БЛРС (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*)

Косвенные признаки:

- Госпитальный штамм *Klebsiella* spp. или *E. coli*
- Устойчивость *in vitro* хотя бы к одному из Цефалоспоринов III
- Увеличение зоны подавления роста в присутствии клавуланата

Результат: *Klebsiella pneumoniae*

Ампициллин	R	
Амоксициллин//клавуланат	R	
Цефтриаксон	S	
Цефотаксим	S	1-й признак
Цефтазидим	R	
Цефепим	S	
Цефперазон/сульбактам	S	
Меропенем	R	
Гентамицин	R	
Амикацин	R	
Ципрофлоксацин	R	
Цефтазидим + А/КК	S	2-й признак

Выявление БЛРС

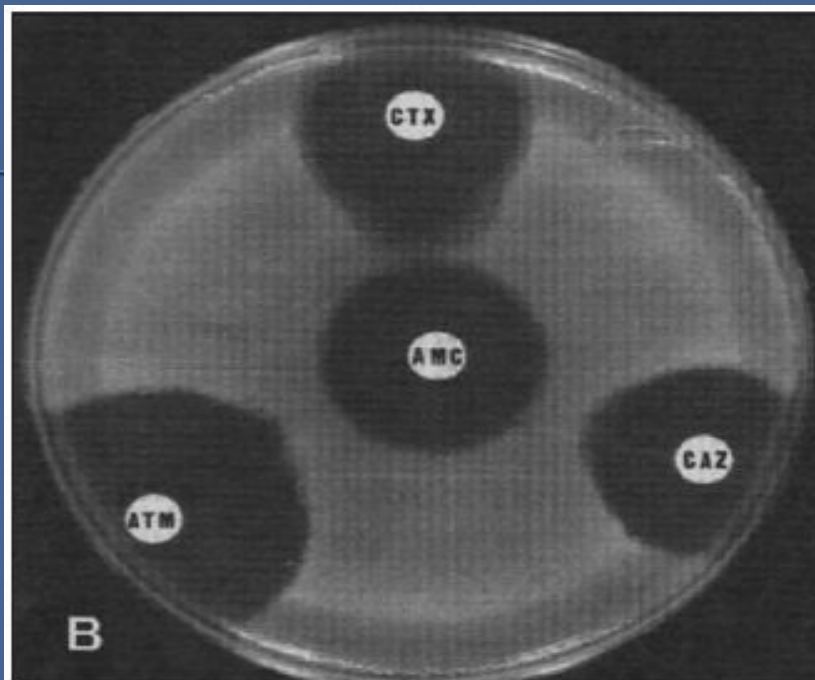


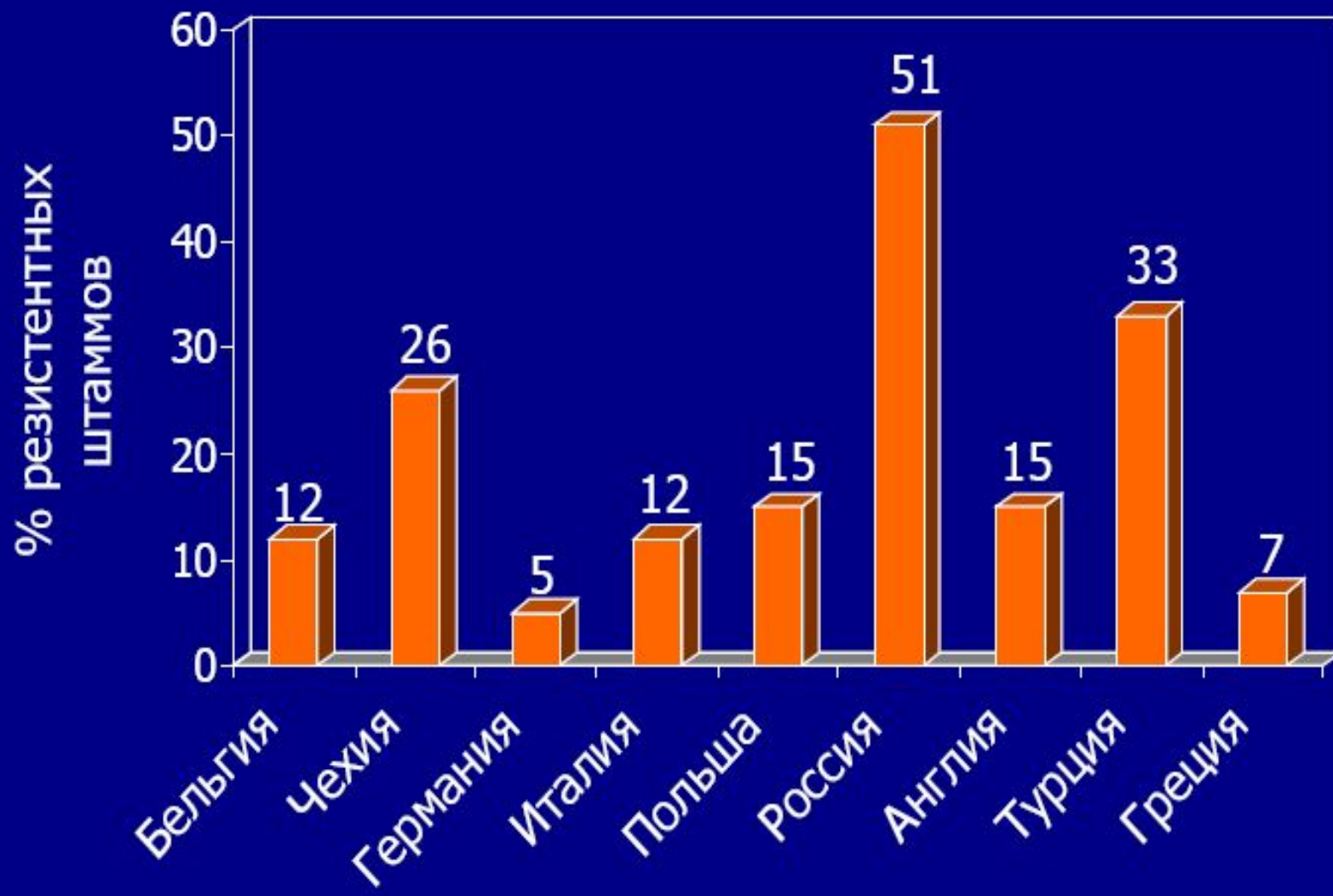
Рис. 1. Выявление продукции БЛРС методом двойных дисков: смещение зоны ингибиции роста в сторону центрального диска с амоксициллином/клавуланатом (АМС). По периферии диски с цефтриаксоном (СТХ), цефтазидимом (САЗ), азтреонамом (АТМ)

Таблица 2. Критерии для выявления диско-диффузионным методом и серийных разведений штаммов *Klebsiella spp.* и *E. coli*, подозрительных на продукцию БЛРС

Антибиотик	Диаметр зоны ингибиции роста, мм	Величина МПК, мкг/мл
Цефотаксим	27	2,0
Цефтриаксон	25	2,0
Цефтазидим	22	2,0

Примечание: цефтазидим включен в набор только как маркер на потенциальную продукцию БЛРС, а его использование для лечения инфекций, вызванных отличными от *P. aeruginosa* и других

Частота продукции БЛРС госпитальными штаммами в Европе (MYSTIC)



Класс металлобеталактамаз Класс В –
металлобеталактамазы
Инактивируют все бета-лактамные
антибиотики

Ассоциированная устойчивость
к аминогликозидам, фторхинолонам

Встречается преимущественно *Pseudomonas*
spp.,
может быть у любого представителя
Enterobacteriaceae

Сохраняют активность

- Азтреонам
- Полимиксин

Выявление металлобета락тамаз

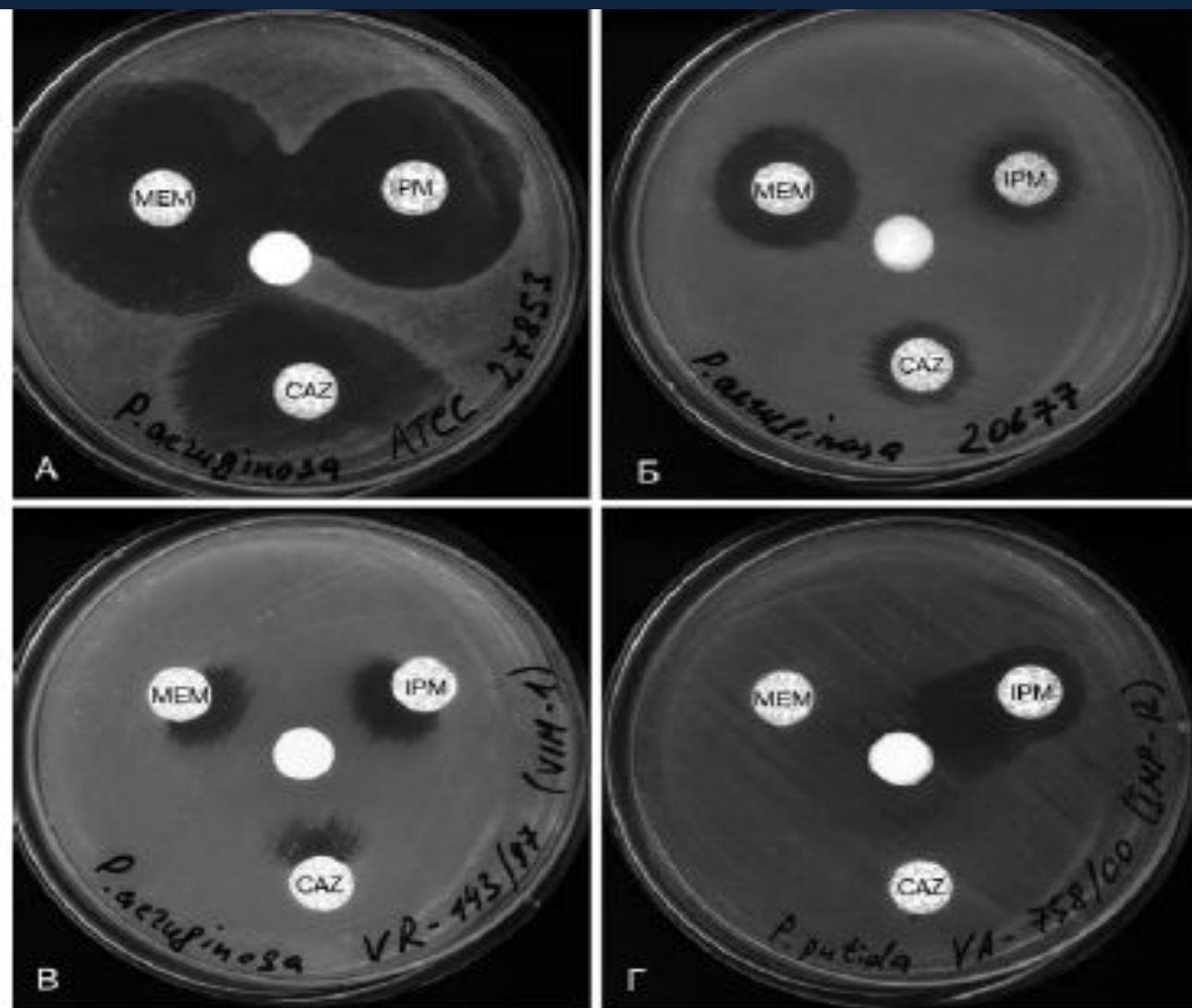


Рис. 1. Выявление продукции МβЛ с помощью метода «двойных дисков с ЭДТА». Отрицательные результаты (МβЛ⁻): А – *P. aeruginosa* ATCC® 27853; Б – *P. aeruginosa* 20677; положительные результаты (МβЛ⁺): В – *P. aeruginosa* VR-143/97 (VIM-1); Г – *P. putida* VA-758/00 (IMP-12).
Обозначения дисков: CAZ – цефтазидим (30 мкг), IPM – имипенем (10 мкг), MEM – меропенем (10 мкг), диск без маркировки содержит 5 мкл 0,5 М раствора ЭДТА.

Мероприятия, снижающие риск развития антибиотикорезистентности

- Максимальная терапия с учетом разумной достаточности
- Де-эскалация (назначение АБ широкого спектра с последующим переходом на узкий спектр АБ)
- Исключить профилактическое лечение
- Не лечить колонизацию
- Сокращение длительности курсов АБ терапии
- Интраоперационная профилактика в хирургии
- Своевременное удаление инородных тел (катетеры)
- Эпидемиологический и бактериологический контроль
- Фармакодинамическое обоснование режимов дозирования
- Развитие химиотерапевтической службы на современном этапе
 - Мониторинг возбудителей и их резистентности в конкретном отделении
 - Реальное взаимодействие микробиологической службы и клиницистов

Антибиотикорезистентность энтерококков

Резистентных энтерококков (VRE)

Северная Америка, Европа - 27.5%

Россия – 3,8%

Первый штамм – 2002 г,

К настоящему времени выделено более
250 штаммов

VRE не выявляются обычными
микробиологическими методами

Доказанная
эффективность

- Ампициллин
- Ванкомицин
- Линезолид
- Тиенам

Предполагаемая эффективность

- Левофлоксацин
- Моксифлоксацин
- А/С, А/КК

Санитарно-показательные микроорганизмы в госпитальных условиях

- Золотистый стафилококк
- Бактерии группы кишечных палочек
- Синегнойная палочка
- С 2011 года добавлены сальмонеллы

Исследуемые объекты

- - воздушная среда;
- - эпидемиологически значимые объекты внешней среды;
- - предметы, соприкасающиеся с раневыми поверхностями и слизистыми (хирургический инструментарий, шовный материал и т.п.);
- - кровь, ее компоненты, грудное молоко и т. п.;
- - руки хирургов перед оперативным вмешательством и операционное

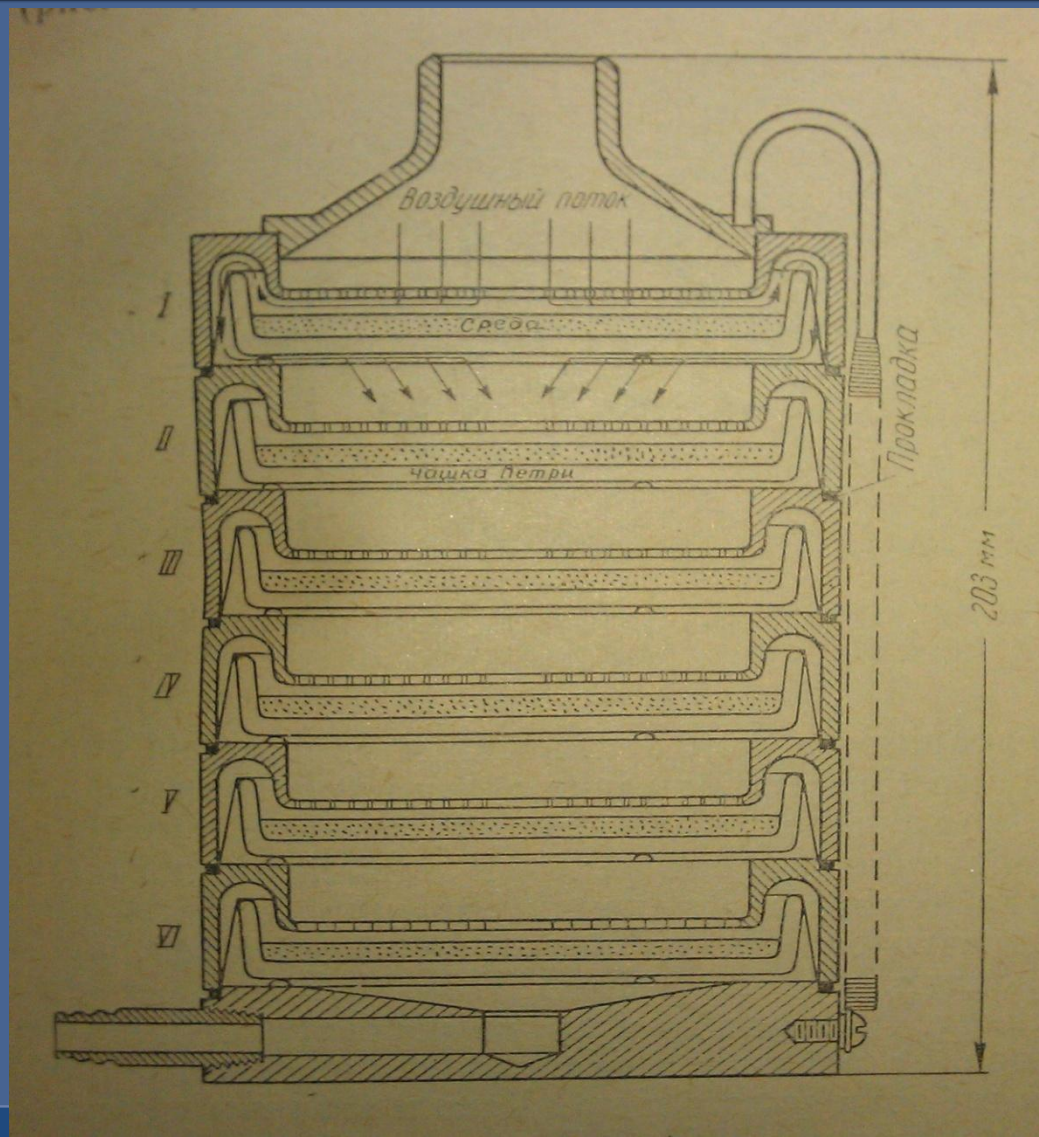
Приборы для забора воздуха

- - импакторы – приборы в которых происходит принудительное осаждение микроорганизмов на плотную питательную среду (прибор Кротова, ПАБ-1, ПБУ-1м, прибор Андерсена);
- - импинджеры приборы, в которых воздух проходит через жидкость (прибор Дьяконова, ПОВ-1, типа «Микроциклон»;
- - фильтрационные приборы

ПУ-1Б



Схема многокаскадного импактора (прибора Андерсена)



Контроль работы стерилизующей аппаратуры

- При отсутствии центрального стерилизационного отделения проводится:
- 1. Контроль качества предстерилизационной очистки (пробы на скрытую кровь и моющие средства);
- 2. Контроль режима стерилизации включающие:
- - физические методы контроля (термометры, манометры, таймеры);
- - химические методы контроля (вещества изменяющие свой цвет или агрегатное состояние);
- - бактериологические методы контроля (биотесты)

Основные прогнозируемые проблемы, связанные с госпитальными инфекциями

- Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину
- Ванкомицин-резистентные энтерококки
- Энтеробактерии, резистентные к карбапенемам – МБЛ
- Появление панрезистентных неферментирующих бактерий