

**Белорусский
государственный
медицинский университет**
Кафедра инфекционных болезней

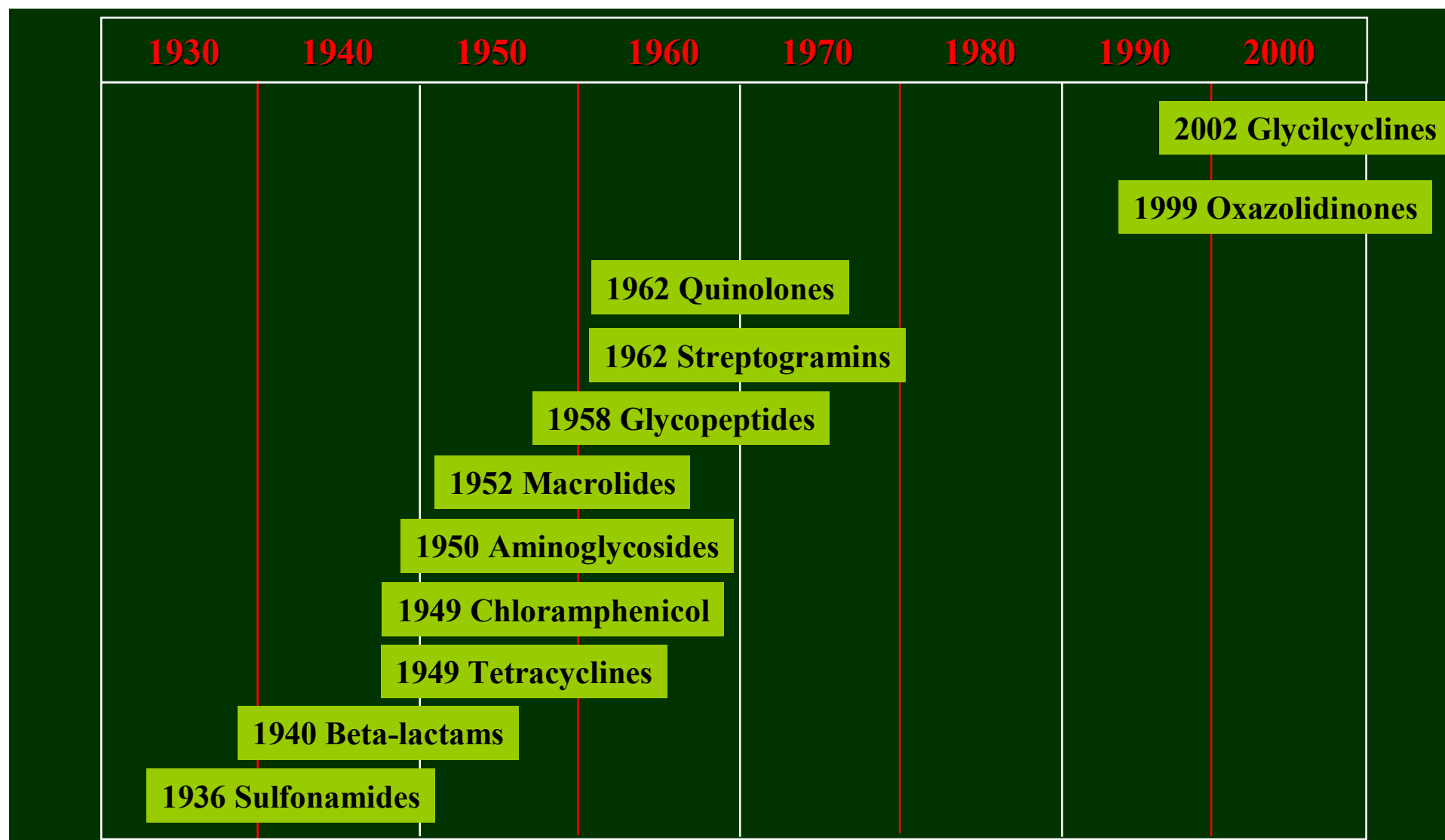
**ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ
ИНФЕКЦИИ**



г. Минск



Создание новых классов антибиотиков



Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

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

Резистентность у Gram-positive бактерий

- 1944 Penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- 1960 MRSA methicillin-resistant *Staph. aureus*
- 1965 Penicillin resistant pneumococci
- 1978 Multi-resistant pneumococci
- 1986 VRE, GRE vancomycin, glycopeptide-resistant enterococci
- 1995 GISA glycopeptide-intermediate *Staph. aureus*
- 1999 Glycopeptide-tolerant pneumococci
- 2002 GRSA glycopeptide-resistant *Staph. aureus*

РАЗРАБОТКА НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

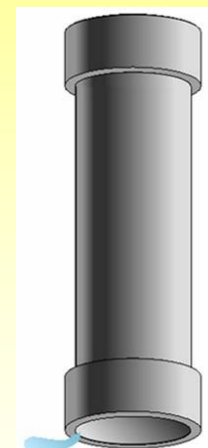
- Исследование мишени приложения
- Разработка и выпуск
- Препараты исследования in vitro
- Исследования на животных
- Изучение токсичности
- Разработка показаний к применению
- Три фазы клинических испытаний

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$



- Linezolid
- Tigecycline
- Telithromycin
- Garenoxacin
- Daptomycin
- Gemifloxacin

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

«Греческое слово **эмпирическая** не означает терапию, которая проводится наугад, а терапию, которая должна положить начало подавлению или уничтожению наиболее вероятных возбудителей при данном конкретном заболевании»

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДОЛЖНА ИСХОДИТЬ ИЗ:

- Сведений о **наиболее вероятных** возбудителях
- Данных о **локальных особенностях** структуры и чувствительности возбудителей

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: *ОПРЕДЕЛЕНИЕ*

**Клинически и лабораторно подтверждённая
инфекция,
не существовавшая и не находившаяся в периоде
инкубации при поступлении пациента в стационар
и развившаяся не ранее, через 48 часов от
момента
госпитализации, а также любое инфекционное
заболевание медицинского работника, возникшее
при выполнении им своих профессиональных
обязанностей**

Всемирная Организация Здравоохранения, 1979 (с

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: *РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ*

США: 2 млн. в год

Великобритания: 100 тыс. в год

**Россия: 30 тыс. в год (2004 г.) – официальные
данные,**

2-2,5 млн. – предполагаемое количество¹

¹ Семина Н.А. и др. Эпидемиология и инфек. бол. 2006; 4:

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Более резистентны к антимикробным
препаратам

по сравнению с возбудителями внебольничных
инфекций

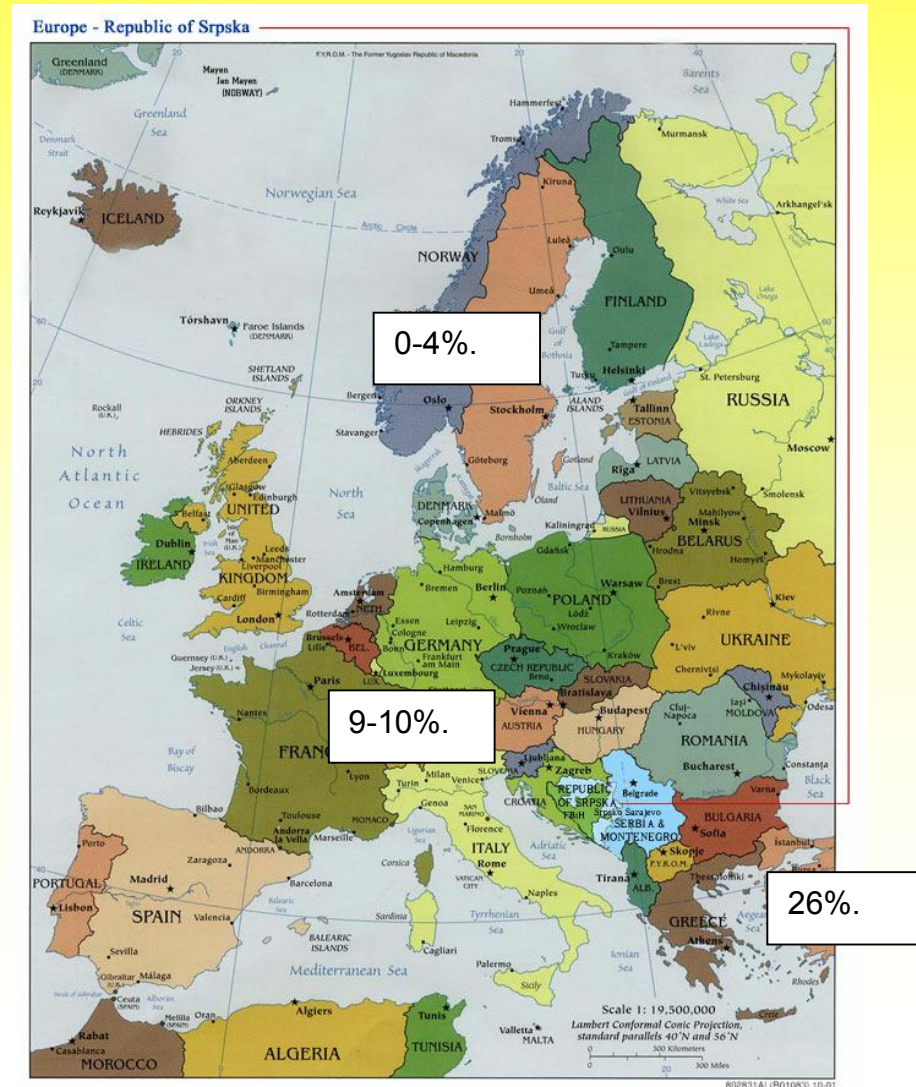
Сложность прогнозирования фенотипа
резистентности

без знания локальной ситуации

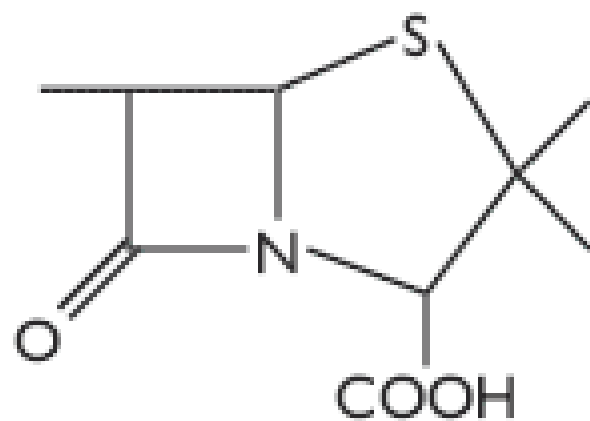
НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ

- Грам(-) бактерии
 - ✓ Энтеробактерии
 - ✓ Неферментирующие бактерии:
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter* spp.
- Грам(+) бактерии
 - ✓ *S. aureus*
 - ✓ *Enterococcus* spp.

E.coli продуцирует β -лактамазы расширенного спектра



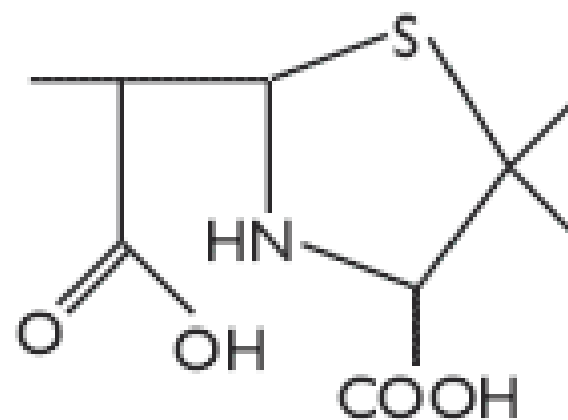
БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН



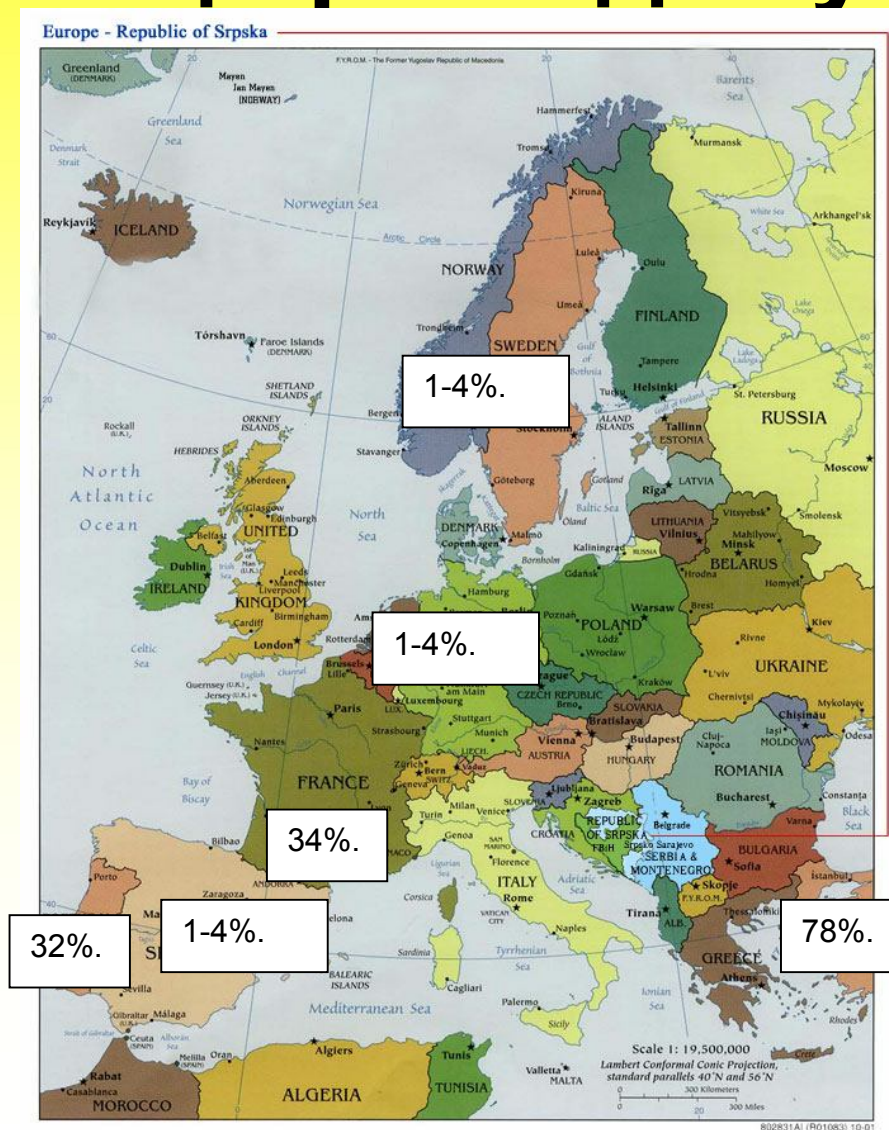
Active penicillin

H₂O

Inactive penicilloate



Резистентность клебсиелл к цефтазидиму



Что вызывает синегнойная палочка в популяции (внебольничная)?

- фолликулиты,
- воспаления ушного канала, обычно связанные с купанием в контаминированной воде,
- кератиты, обычно ассоциированные с длительным ношением контактных линз, злокачественные наружные отиты, вовлекающие височные кости, базальные кости черепа и наблюдаемые у диабетиков и пожилых,
- остеомиелиты стопы,
- эндокардиты у наркоманов.

Синегнойная палочка

- Синегнойная палочка является лидирующей при вентилятор-ассоциированных пневмониях. Летальность при них составляет 40-60%.
- Внутрибольничная инфекция мочевыводящих путей, вызванная синегнойной палочкой, обычно связана с катетеризацией, инвазивными процедурами и довольно часто осложняется бактериемией.
- Псевдомонадный сепсис с последующим развитием шока имеет высокую летальность (от 30 до 60%).
- По данным клиник США синегнойная палочка входит в тройку ведущих причин, связанных с нозокомиальным сепсисом.

Внебольничная инфекция

Acinetobacter

- Редко пневмония – около 100 случаев в мире у иммунодефицитных больных
- Септицемия у пациентов в тропическом регионе
- Целлюлиты
- Менингиты

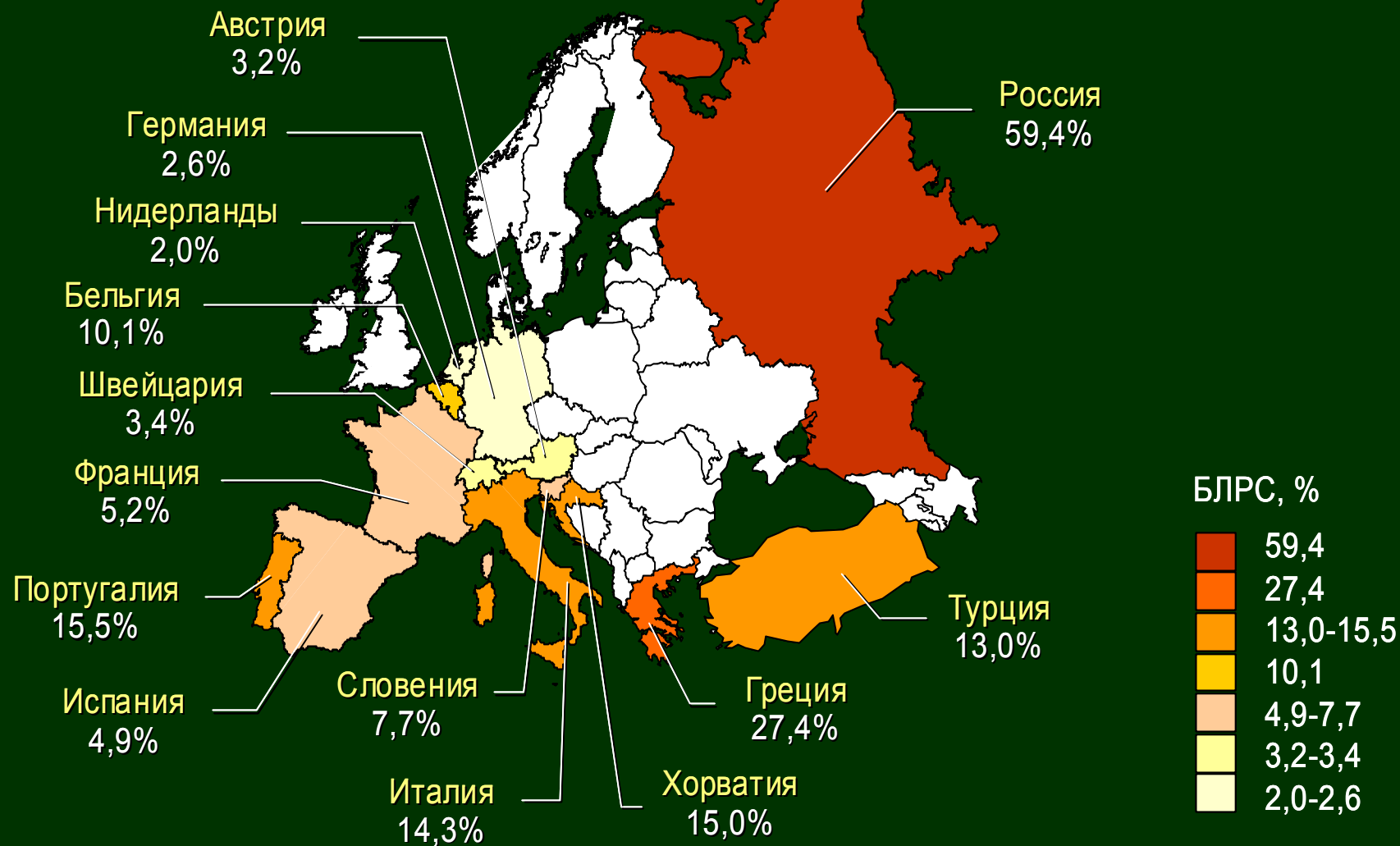
Внутрибольничная инфекция

- Особенно нозокомиальная инфекция, вызванная *Acinetobacter*, распространена в стационарах, где невозможен или неадекватен нормальный контроль за инфекцией.
- Это же положение касается и полирезистентной инфекции.
- Наиболее высокие показатели полирезистентности последних лет касаются Турции и Вьетнама

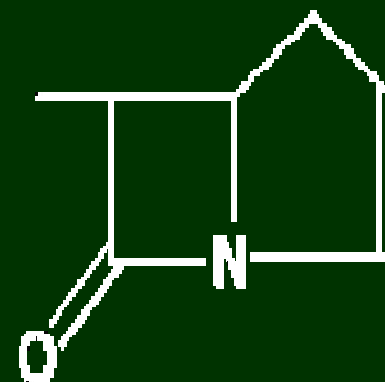
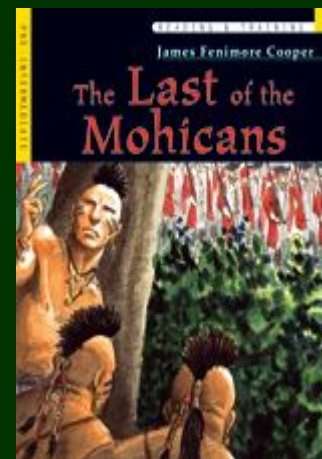
ВЫРАБОТКА БЛРС У ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

Европа – исследование PEARLS (2001–2002 гг.)

Россия – исследование RESORT (2001–2003 гг.)



Проф. Коранаглия о грам – внутрибольничных возбудителях



IMP-тип металло- β -лактамаз (М β Л) был выявлен в начале 1990-х у клинического штамма *Serratia marcescens* в Японии. Было обнаружено, что резистентность к карбапенемам у штаммов *P. aeruginosa* связана с этими ферментами.

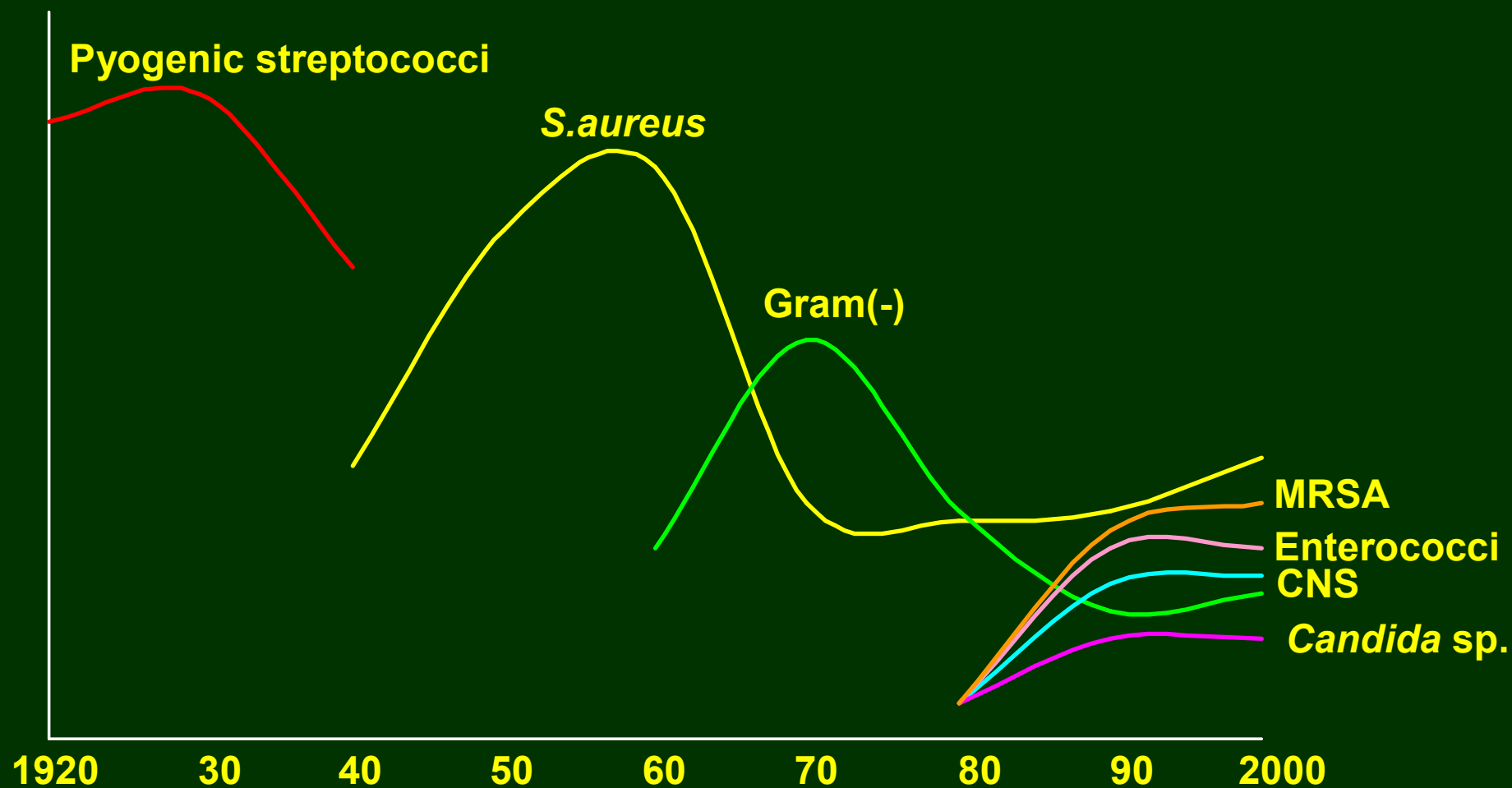


До 1998 г. предполагалось, что Япония является единственной страной, у которой существуют эти карбапенемазы.

ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ

- ✓ Возбудители нозокомиальных инфекций имеют высокий уровень резистентности к антибиотикам
- ✓ Имеются существенные различия в резистентности между отдельными стационарами и регионами
- ✓ В каждом стационаре необходимо иметь собственные эпидемиологические данные по антимикробной резистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций

Изменения в этиологии внутрибольничных инфекций



Methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus

◆ **Часто нозокомиальный, редко внебольничный**

◆ **Methicillin - resistance**

- Резистентный ко всем β -lactam антибиотикам

- Большинство штаммов мультирезистентных

◆ **Механизм**

- хромосомные: **mecA - gen**

- **PBP2'** (поврежденный PBP2): низкая чувствительность к methicillin и другим β -lactam антибиотикам

- Гетерогенная экспрессия в клеточной популяции

- Фенотипическая экспрессия зависит от условий роста (temperature, pH, NaCl content, time)

Спектр MRSA

- Обычная патология
- Кожа, “сухое воспаление”
- Артриты
- Катетер-ассоциированная инфекция (В/В)
- Эндокардиты
- Шунтовые поражения ЦНС
- Менингиты и абсцессы мозга
- Более редкая
- Абсцессы кожи
- Внутрибрюшные абсцессы
- Паранефральные и интранефральные абсцессы
- Тазовый абсцесс
- Абсцессы легкого
- Вентилятор-ассоциированная пневмония

MRSA – это тот же S.aureus

Почему столько внимания ?

- **Высокая вирулентность ?** Нет
- **Высокая контагиозность ?** Нет
- **Неэффективность стартовой протокольной терапии ?** Да
- **Vancomycin недостаточно эффективен ?** Да
- **Высокая летальность ?** Да
- **Дорого ?** Да

MRSA

- Факторы риска:

- Пожилой возраст, новорожденные, хронические хирургические раны, тяжелые фоновые заболевания, **инвазивные процедуры, длительная госпитализация, нахождение в ICU, предшествующая антибактериальная терапия**

- Новый случай: обычно приносится извне, мутации редки

- Резервуары: инфицированные пациенты, персонал, внешняя среда

- Трансмиссия: **руки, носительство**

MRSA, лечение

- Ванкомицин (гликопептид)
- Тейкопланин (гликопептид)
- Хинупристин (стрептограмины)
- Миноциклин (тетрациклин)
- Даптомицин (липopeптид)
- Линезолид (оксазолидинон)

Энтерококки

- Энтерококки – наиболее часто встречающийся Грам-положительный аэробный кокк в толстом кишечнике, а также нижних отделах генитального тракта у женщин
- Более 60% клинически значимой инфекции наблюдается внутрибольнично, причем значительная часть в ОИТР
- У пациентов с иммунодефицитными состояниями
- Чаще всего инфекция возникает при использовании внутривенных и уретральных катетеров

Энтерококки

- *Enterococcus faecalis* – 80-90% энтерококковой инфекции
- *Enterococcus faecium* – 10-20% энтерококковой инфекции
- ПРИРОДНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЦЕФАЛОСПОРИНАМ, КЛИНДАМИЦИНУ, БИСЕПТОЛУ, ОКСАЦИЛЛИНУ

Лечение энтерококковой инфекции

- Ампициллин+гентамицин
- Ванкомицин
- Появление ванкомицин- резистентных штаммов
- Плазмид-ассоциированная резистентность
- Описывается возможность передачи резистентности золотистому стафилококку

Энтерококки

- *Enterococcus faecium* чаще ассоциируется с развитием сепсиса и резистентностью к ампициллину
- *Enterococcus faecium* чаще приводит к возникновению летального исхода
- Клинический спектр довольно широк, однако чаще всего это – внутрибольничный сепсис, поражение МПС, внутрибольничная пневмония, эндокардит

Лечение

- 1. Ампициллин + гентамицин часто неэффективен при *Enterococcus faecium*
- 2. Хлорамфеникол + тетрациклин описана эффективность, однако очень быстро резистентность
- 3. Нитрофурантоин – in vitro, in vivo – малоэффективен при поражении МПС
- 4. Фторхинолоны (ципрофлоксацин) – применялся в комбинированной терапии, однако новые препараты – лево-, мокси- представляются более перспективными
- 5. Ванкомицин, тейкопланин – долгое время являлись безальтернативными препаратами для лечения тяжелой энтерококковой инфекции

"Я смотрю с оптимизмом на современную политику применения антибиотиков: в настоящее время антибиотики так часто используются нерационально, что мы имеем огромные возможности для совершенствования. При настоящем уровне необоснованного использования антибиотиков мы могли бы без всякого ущерба для здоровья людей сократить потребление антибиотиков на 50% и, тем самым уменьшить селекцию антибиотикорезистентности"

Stuart Levy

Президент Американского общества микробиологии

IDCP, August 1998