

# Основные подходы к терапии мультирезистентных нозокомиальных инфекций

Выполнила: Жұмабекқызы А.

Проверила: Омарова А.К.

# Мультирезистентность

- Бактерии, выработавшие устойчивость к различным антибиотикам. Такие бактерии представляют огромную угрозу для безопасного лечения пациентов. Среди них, например, метициллин-резистентный золотистый стафилококк ([MRSA](#)) и ванкомицин-резистентный энтерококк ([VRE](#)).
- Как правило, дезинфицирующие средства проявляют активность и против мультирезистентных бактерий, т. к. обладают абсолютно иным спектром действия по сравнению с антибиотиками. Активные вещества, содержащиеся в дезинфицирующих средствах, действуют на крупные части бактериальной клетки (например, белки, мембраны) по неспецифическому механизму действия, а антибиотики обычно воздействуют только на определенный этап метаболизма (например, подавляют синтез клеточной стенки). Бактерии могут относительно легко преодолевать данное воздействие, вырабатывая устойчивость. Однако приспособиться к неспецифическому химическому влиянию дезинфицирующих средств бактерии не могут.

# Нозокомиальные инфекции

- Единого мнения по вопросу, какие инфекции считать нозокомиальными (термин произошел от лат. nosocomium - больница и от греч. nosokomeo - ухаживать за больным), до настоящего времени не существует.
- По определению ВОЗ, нозокомиальная инфекция - это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице).
- Согласно другим, наиболее часто используемым критериям, к нозокомиальным можно отнести инфекции в случаях, когда пациент повторно поступает в стационар с установленной инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации, или, если инфекция, не находившаяся в стадии инкубации на момент поступления, развилась не ранее чем через 48 ч после госпитализации.
- Большинство исследователей согласны, что, в первую очередь, должны существовать клинические признаки инфекции, которые выявляются при физическом обследовании пациента или анализе первичной документации. Дополнительную информацию можно получить на основе результатов параклинических методов исследования (например, рентгенография легких при нозокомиальной пневмонии) и лабораторных данных (микробиологических, серологических и экспресс-методов диагностики).

# Эпидемиология нозокомиальных инфекций

- В зависимости от различных факторов, число госпитализированных пациентов, у которых развиваются нозокомиальные инфекции, колеблется от 3 до 5%. Нозокомиальные инфекции являются четвертой по частоте причиной летальности в США (после заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов). Так, по данным специалистов Центров по контролю и профилактике заболеваний, у 2 млн пациентов, госпитализированных в стационары США в 1998 г., развились нозокомиальные инфекции.

# Этиология нозокомиальных инфекций

- примерно 90% всех нозокомиальных инфекций имеет бактериальное происхождение, а вирусные, грибковые возбудители и простейшие встречаются значительно реже.
- Особенностью нозокомиальных инфекций является то, что они могут вызываться не только облигатными (например, *M.tuberculosis*), но и оппортунистическими возбудителями со сравнительно невысокой патогенностью (*S.maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas spp.* и др.), особенно у пациентов с иммунодефицитами или находящихся в тяжелом состоянии. "Проблемными" являются микроорганизмы, которые широко распространены в окружающей среде, устойчивы ко многим внешним факторам и быстро приобретают резистентность к антибактериальным препаратам. Поэтому, несмотря на более низкую вирулентность оппортунистических микроорганизмов по сравнению с "классическими" возбудителями нозокомиальных инфекций (*S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*), их этиологическое значение в последние годы значительно возросло.

# Структура нозокомиальных инфекций

- Структура нозокомиальных инфекций зависит от профиля стационара, политики применения антибактериальных препаратов, контингента пациентов. Определяющими для выбора терапии в конкретном медицинском учреждении, являются результаты микробиологического мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей. Современные данные о структуре наиболее распространенных нозокомиальных инфекций приведены ниже.

# НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- Нозокомиальные инфекции МВП, на долю которых приходится примерно 40% всех нозокомиальных инфекций, занимают лидирующее положение. Примерно в 80% случаев их развитие связано с использованием мочевых катетеров и дренажей.
- В настоящее время более 70% возбудителей всех нозокомиальных инфекций МВП приходится на долю грамотрицательных микроорганизмов, из которых доминирующим является *E.coli*. По данным многоцентрового исследования грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ в России, на долю кишечной палочки приходилось 33,1% всех выделенных штаммов, *P.aeruginosa* - 18%, *K.pneumoniae* - 14,4%. Из других возбудителей следует отметить *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Prot eus* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter* spp.

# НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- Развитие нозокомиальной пневмонии, которая прочно удерживает второе по частоте возникновения место (25%) среди всех нозокомиальных инфекций, сопровождается высокой летальностью, составляющей 50-71%.
- Преобладающими возбудителями являются *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. Более редко нозокомиальные инфекции вызывают анаэробы, *L.pneumophila*, вирусы гриппа А и Б, РСВ и грибы.
- Особое место среди нозокомиальных инфекций ДП занимает ВАП, которая развивается у пациентов при нахождении на ИВЛ и имеет характерную этиологию, зависящую от ее вида. При ранней ВАП (развившейся в течение 48-96 ч нахождения на ИВЛ) источником инфекции является обычная микрофлора полости рта (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.aureus*); при поздней - (после более 96 ч нахождения на ИВЛ) - нозокомиальные грамотрицательные бактерии (*P.aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *K.pneumoniae*, *E.coli*) и *S.aureus*.



# НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

- К этой группе инфекций, на долю которых приходится 15-25% всех нозокомиальных инфекций, относятся инфекции хирургических, ожоговых и травматических ран. Частота их развития зависит от типа оперативного вмешательства: при чистых ранах - 1,5-6,9%, условно чистых - 7,8-11,7%, контаминированных - 12,9-17%, "грязных" - 10-40%.
- Ведущим возбудителем раневой нозокомиальной инфекции остается *S.aureus*; [КНС](#) наиболее часто вызывают посттрансплационные инфекции; *E.coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae* являются доминирующими возбудителями а абдоминальной хирургии и инфекциях в акушерстве и гинекологии.

# НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ АНГИОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

- Частота развития нозокомиальных ангиогенных инфекций колеблется в пределах от 1,3 до 14,5 человек на 1 тыс. поступивших в стационар, в зависимости от типа исследуемой популяции, профиля стационара, длительности госпитализации. Из них примерно 75% связаны с в/в сосудистыми системами.
- Факторами риска развития катетер-ассоциированных нозокомиальных ангиогенных инфекций являются возраст пациента (до 1 года и старше 60 лет), нейтропения, иммуносупрессивная терапия в анамнезе, нарушение целостности кожи (например, ожоги), наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета) и очага инфекции.
- Преобладающими возбудителями являются [КНС](#), *S.aureus*, *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P.aeruginosa*, *C.jejikeium*.

# НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

- По данным обзорного исследования нозокомиальных инфекций в США, гастроэнтерит развивается примерно у 10,5 человек на 10 тыс. поступивших в лечебные учреждения. Этиологию инфекций ЖКТ удается установить примерно в 97% случаев; из них на долю бактерий приходится 93%. Преобладающим бактериальным возбудителем является *C.difficile* - 91%, на долю вирусов (ротавирусы) приходится 5,3%.
- Выделяют внутренние и внешние факторы риска развития нозокомиальных инфекций ЖКТ. К внутренним факторам риска относятся наличие иммунодефицитных состояний, понижение кислотности желудочного сока и нарушение моторики кишечника, к внешним - использование назогастральных зондов и антацидов.
- Основным путем передачи возбудителей является кишечно-оральный, причем, нередко от пациента к пациенту через руки медицинского персонала. Роль контаминированного медицинского оборудования или объектов окружающей среды доказана при развитии нозокомиальных инфекций ЖКТ, вызванных *C.difficile* и *Salmonella* spp., а продуктов питания - в передаче *Salmonella* spp., *Y.enterocolitica*, *E.coli*, вирусов группы Норволк и *Cryptosporidium* spp.

# ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- При лечении нозокомиальных инфекций (как и при других) следует различать эмпирическую и этиотропную терапию.
- Выбор препаратов для эмпирической терапии представляется сложной задачей, так как он зависит от структуры антибиотикорезистентности в конкретном лечебном учреждении, а также от наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, моно- или полимикробной этиологии инфекции и ее локализации.
- Основным принципом эмпирической терапии является выбор препаратов, которые активны в отношении основных возбудителей инфекции. Вследствие этого используется или комбинация препаратов, или препараты широкого спектра действия.
- Так, например, в целом для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций МВП можно предложить [фторхинолоны](#) (например, [ципрофлоксацин](#) или [левофлоксацин](#)). При ранней ВАП препаратами выбора являются комбинации  $\beta$ -лактамов с ингибиторами  [\$\beta\$ -лактамаз](#). При поздней ВАП более предпочтительным является использование комбинаций препаратов с антисинегнойной активностью (например, [карбапенемов](#), [цефалоспоринов III-IV поколения](#) или [фторхинолонов](#)) с [аминогликозидами](#) и [ванкомицином](#) (при высокой распространенности [MRSA](#)). После получения результатов микробиологического исследования (обычно через 2-3 дня) и оценки клинической эффективности лечения, может возникнуть необходимость оптимизации проводимой терапии, которая заключается в назначении препаратов более узкого спектра действия, переходе с комбинированной на монотерапию или в добавлении препарата в используемую комбинацию.
- Этиотропная терапия зависит от фенотипа антибиотикорезистентности возбудителей и ряда других факторов. Основные подходы к этиотропной терапии приведены в таблице.

# Таблица. Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций установленной этиологии

| Микроорганизм                           | Препараты выбора   |   | Альтернативные препараты   | Комментарии   |
|---|--|---|--|---|
|   | Монотерапия  | Комбинации  |  |   |
| <b>Грамотрицательные микроорганизмы</b> |  |   |  |   |
| <i>E. coli</i>                          | <u>Цефалоспорины III поколения</u><br><u>Ингибиторозащищенные пенициллины</u><br><u>Фторхинолоны</u> | <u>Цефалоспорины III поколения + аминогликозиды</u><br><u>Ингибиторозащищенные пенициллины + аминогликозиды</u><br><u>Фторхинолоны + аминогликозиды</u> | <u>Карбапенемы</u><br><u>Цефепим</u><br><u>Азтреонам</u><br>Все ± <u>аминогликозиды</u>                                      | Рост резистентности в ОРИТ к <u>цефалоспорином III поколения</u> (8-12 %); <u>фторхинолонам</u> (9%) и <u>гентамицину</u> (21%)                                   |
| <i>K. pneumoniae</i> ( <u>БЛРС</u> -)   | <u>Цефалоспорины III поколения</u><br><u>Фторхинолоны</u>  | <u>Цефалоспорины III поколения + аминогликозиды</u><br><u>Фторхинолоны + аминогликозиды</u>   | <u>Цефепим</u><br><u>Карбапенемы</u><br><u>Азтреонам</u><br>Все ± <u>аминогликозиды</u>                                      | 40% <i>K. pneumoniae</i> в ОРИТ продуцируют <u>БЛРС</u> ; важно определение продукции <u>БЛРС</u> микробиологической лабораторией                                 |
| <i>K. pneumoniae</i> ( <u>БЛРС</u> +) ) | <u>Карбапенемы</u><br><u>Фторхинолоны</u>  | <u>Карбапенемы + аминогликозиды</u><br><u>Фторхинолоны + аминогликозиды</u>   | <u>ингибиторозащищенные пенициллины + аминогликозиды</u>   |   |
| <i>Enterobacterspp.</i>                 | <u>Карбапенемы</u><br><u>Цефепим</u>   | <u>Карбапенемы + аминогликозиды</u><br><u>Цефепим + аминогликозиды</u>  | <u>ингибиторозащищенные пенициллины</u><br><u>Фторхинолоны + аминогликозиды</u>  |   |
| <i>P. aeruginosa</i>                    | <u>Цефтазидим</u><br><u>Цефепим</u><br><u>Ципрофлоксацин</u>   | <u>Цефтазидим + аминогликозиды</u><br><u>Цефепим + аминогликозиды</u><br><u>Ципрофлоксацин + аминогликозиды</u>   | Антисинегнойные <u>пенициллины</u> (за исключением ОРИТ),<br><u>азтреонам</u> или <u>карбапенемы</u> + <u>аминогликозиды</u> | Частота цефтазидиморезистентных штаммов в среднем по ОРИТ составила 11%; отмечен рост имипенем- и ципрофлоксацинорезистентных штаммов (соответственно, 19% и 30%) |

# Грамположительные микроорганизмы

Метициллино-чувствительные стафилококки

Оксациллин  
Цефалоспорины I поколения  
Ингибиторозащищенные пенициллины

Оксациллин, цефалоспорины I поколения или ингибиторозащищенные пенициллины + аминогликозиды

Фторхинолоны  
Ко-тримоксазол  
Фузидиевая кислота

MRSA

Ванкомицин

Ванкомицин + аминогликозиды

Линезолид  
Фузидиевая кислота  
Ко-тримоксазол (иногда)

Частота MRSA в различных стационарах России составляет 9-42%

*Enterococcus* spp.

Ампициллин + гентамицин (или стрептомицин)  
Ванкомицин + гентамицин (или стрептомицин)

Фторхинолоны  
Линезолид