

Инфекции, придобити в обществото и бактериална резистентност

Д-р Цв. Велинов, гл.ас.

Ръководител на Национална референтна лаборатория за контрол и мониториране на антибиотичната резистентност, НЦЗПБ - гр. София

През последните години резистентността на медицински значимите микроорганизми към антимикробни средства се превърна в един от най-значимите и сериозни проблеми на медицината и общественото здравеопазване. В световен мащаб нарастващата антибиотична резистентност има изключително неблагоприятни последици като повишена заболяемост и смъртност, затруднен контрол на социално-значимите заболявания като инфекциите и увеличаване себестойността на лечението с антибиотични препарати. Глобалното разпространение на този проблем заплашва да върне лечението на някои инфекциозни болести в доантибиотичната ера. Въпреки че повечето резистентни бактерии са разпространени в болничните заведения, границата между обществото и болницата все повече се размива, което води и до широкото разпространение на резистентни бактерии в обществото. Факторите, които улесняват развитието и разпространението на резистентност в рамките на общността, могат да бъдат категоризирани като поведенчески и политически. Поведенческите фактори са неправилното използване на антибиотици, неэффективен контрол на инфекциите и хигиенните практики. Политическите фактори включват продължителната употреба на антибиотици в селското стопанство и липсата на нови лекарствени форми.

България, като една от новите страни-членки на Европейския съюз (ЕС), трябва да изпълнява редица препоръки и задължения, особено в сферата на здравеопазването, тъй като се явява източна граница на ЕС към страните от Близкия Изток и Азия. Част от тези задължения включват строгото контролиране и ограничаване проникването и разпространението на полирезистентни и проблемни щамове в рамките на ЕС. Ето защо, нашата медицина трябва да бъде изключително добре подготвена по проблемите на детекция, идентификация и контрол на опасни полирезистентни бактериални щамове.

Streptococcus pneumoniae

Инфекции, като пневмония и менингит, причинени от *S. pneumoniae*, са най-честата причина за смърт, сред инфекциите, придобити в обществото. Стрептококът е и водещ причинител на средния отит и синусит. В началото на 90-те години средните нива на минималните потискащи концент-

рации на този микроорганизъм към пеницилин са под 0.1 mg/l, което даваше възможност инфекциите, причинени от него да се лекуват с най-старото антибиотично средство. В България, според данни на Националната система за надзор на резистентността (BuSTAR), за 2010 г. нечувствителните на пеницилин пневмококи са

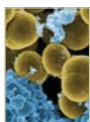
20%, а около 25% от тях са полирезистентни (резистентни на поне три групи антибиотици) *Фиг. 1.*

В Европа има различия в данните за пеницилиновата резистентност на *S. pneumoniae*, въпреки отворените граници и честите международни пътувания. Така например, тази резистентност е изключително рядка в Се-

ФИГУРА 1

Данни за нивата на *S. pneumoniae* в България 2002-2010 г. (BuSTAR)





верна Европа и Холандия, докато висок процент на резистентност е докладвана от Испания (45%) и Франция (25%). В Обединеното кралство, Германия, Белгия и Италия, резистентността се движи от 5 до 10%.

Рисковите фактори за появата и разпространението на тази резистентност са скорошна и честа употреба на антибиотици, неспазване на лечебния режим, затворени колективи, възраст над 65 години, хронично болни. Много често щамове *S. pneumoniae*, нечувствителни на пеницилин, показват и кръстосана резистентност както към цефалоспорици, така и към други антибиотични класове, като макролиди, тетрациклини, хлорамфеникол и комбинацията триметоприм-сулфаметоксазол. Високи нива на макролидна резистентност сред пневмококите се съобщават от Съединените щати (19%), Испания (18%), Франция (30%) и Белгия (30%).

■ Метицилин резистентни стафилококус ауреус (MRSA)

MRSA се категоризират като свързани с болничен престой (HA-MRSA), или обществено придобити (CA-MRSA), в зависимост от условията за придобиване на болестта. Въз основа на сегашните данни, те са различни щамове от един бактериален вид.

HA-MRSA се появява най-често сред пациентите, които се подлагат на инвазивни медицински процедури или които имат отслабена имунна система и са били лекувани в болници и здравни заведения, като старчески домове и диализни центрове. MRSA в здравните заведения често води до сериозни и потенциално животозастрашаващи инфекции, като инфекции на кръвта, хирургични инфекции или пневмония.

Най-честият източник на HA-MRSA са колонизирани пациенти, а основният начин на предаване е чрез ръце-

те на здравния персонал, когато не се спазват съответните предпазни мерки - ползване на ръкавици и измиване на ръцете с вода и сапун или дезинфектант на спиртна основа.

Инфекции от MRSA при иначе здрави хора, които не са пребивавали в болница или друго здравно заведение в рамките на последната година, се категоризират като обществено придобити (CA-MRSA). Тези инфекции в около 75% са локализирани в кожата и меките тъкани и се лекуват успешно. Въпреки това, през последните години се наблюдава една засиленa вирулентност при тези щамове, по-бързо разпространение, по-тежко протичане в сравнение с традиционните HA-MRSA инфекции, засягане на жизненоважни органи, което може да доведе до пневмония, токсичен шок синдром или сепсис.

Данните от световната литература показват, че CA-MRSA инфекцията се разраства бързо, засягайки предимно млади хора (средна възраст 23 години), като за сравнение средната възраст на хората с MRSA в болниците е 68 г. Динамиката на нивата на MRSA в България сме представили на *Фиг. 2*.

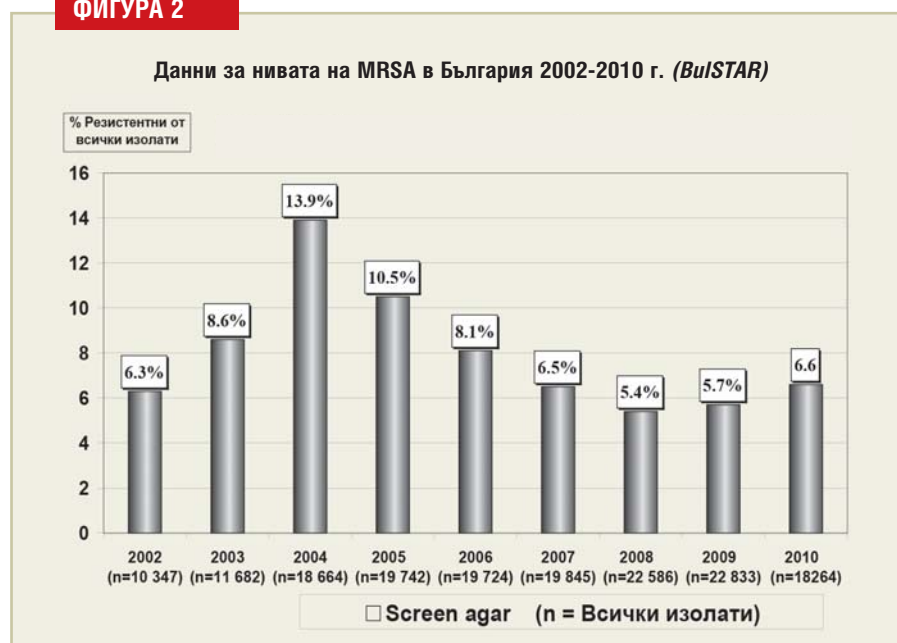
■ Streptococcus pyogenes

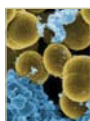
S. pyogenes е един от най-често срещаните патогени в клиничната практика, особено при децата. Микроорганизмът е чувствителен на пеницилин, но продуценти на бета-лактамази както условно патогенни, така и апатогенни бактерии, част от нормалната флора, поставя на изпитание лечуването с този антибиотик. Като алтернатива се предлагат макролидите, когато има анамнестични данни за пеницилинова алергия. Резистентността на *S. pyogenes* към макролиди постоянно се увеличава - в Австралия (18%), Япония (60%), Финландия (20%), Обединеното кралство (23%), Италия (81%) и Испания (19%). В България за 2010 г. тя е 10.1% (BuI STAR 2010 г.).

■ Neisseria meningitidis

N. meningitidis е водещият причинител на менингити, придобити в обществото при деца и юноши. Бензилпеницилинът е антибиотикът на избор при тези пациенти. Менингококови щамове с намалена чувствителност към пеницилин се докладват перио-

ФИГУРА 2





дично от различни краища на света, но честотата на тези изолати все още е ниска. Терапевтичната алтернатива при тези изолати е рифампин или флуорохинолони, тъй като резистентността към тях е изключително рядка. Изкореняването на менингококцемията чрез използването на ваксини е едно от решенията за борбата с резистентността.

■ Бактериален гастроентерит

Най-честите причинители на бактериалния гастроентерит са *Campylobacter jejuni* и *Salmonella* spp. Като емпирична терапия тук се препоръчват хинолоновите препарати, защото те са едни от малкото антибиотични класове, активни и към двата микроорганизма.

И тук проблем е нарастващата резистентност към флуорохинолоните, като някои автори съобщават за 50% резистентност при *S. jejuni*, както и за повишаване на нивата на резистентност при нетифоидните салмонелни серотипове. Основен принос за тази нечувствителност е широкото използване на хинолони в селското стопанство.

■ Инфекции на уринарния тракт

Уроинфекциите представляват едни от най-честите инфектни заболявания както в амбулаторната практика, така и сред тези, възникващи в болнични условия (нозокомиални). Инфектните заболявания се причиняват от условнопатогенни бактерии, както е случаят с повечето инфекции на пикочните пътища. Честотата на инфекциите на уринарния тракт се увеличава с нарастването на възрастта и наличието на хронични заболявания, като захарен диабет, бъбречно-каменна болест, аденом на простатната жлеза и др. В същото време най-разпространената уроинфекция (острият цистит) се наблюдава преимуществено при млади жени.

При мъжете уроинфекциите често са вторични, т.е. възникват на фона на някакви структурни изменения на пикочо-половите органи, най-често такива, засягащи простатната жлеза в напреднала възраст. Всички инфекции на урогениталния тракт крият опасност от трайно увреждане здравето до инвалидизиране и смърт. В около 80% от случаите етиологичният агент е *Escherichia coli*. Проблемни

за лечение са шамове-продуценти на широкоспектърни бета-лактамази.

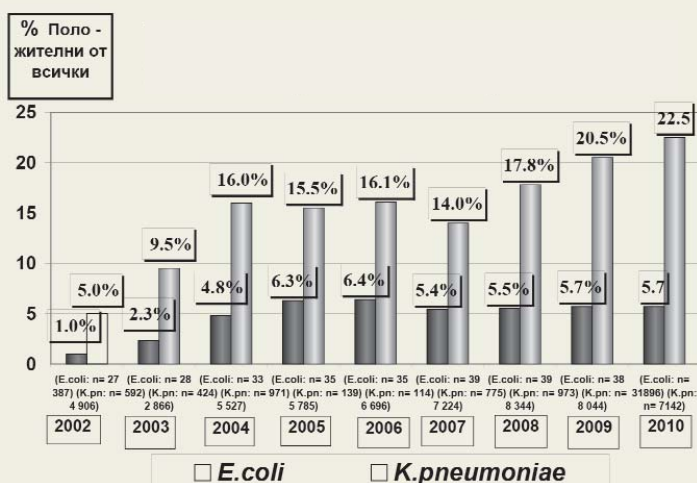
■ Широкоспектърни бета-лактамази (ESBL)

Първата регистрация на широкоспектърна бета-лактамаза е през 1987 г. в Германия. Тези ензими са в състояние да хидролизират пеницилини, цефалоспорици (тясно и широкоспектърни), оксимино-цефалоспорици (cefotaxime, цефтазидим) и монобактами (азтреонам). Продуктите са предимно представители от семейство ентеробактериациае, като основно се доказват при *Klebsiella* spp. и *E. coli*. Инхибиторите се в по-голямата си част от инхибитори на бета-лактамази, като клавуланова киселина, сулбактам и тазобактам. Гените, отговорни за синтеза им се локализируют предимно на плазмиди, което ги прави лесно преносими от един бактериален вид на друг, с което се обяснява и широкото им и бързо разпространение. Повечето от тези плазмиди съдържат не само гени за бета-лактамази, а и такива, които кодират резистентност и към други антибиотични групи, като тетрациклини, аминогликозиди, флуорохинолони, хлорамфеникол и сулфонамиди.

Лечението на тези полирезистентни микроорганизми е истинско терапевтично предизвикателство. Нивата на продукция при различните бактериални родове имат значителни географски различия. През последните години в България наблюдаваме един значителен ръст в производството на тези ензими, както се вижда от Фиг. 3, което до голяма степен се дължи на свръхупотребата на цефалоспорици в нашите болници.

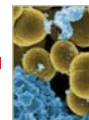
ФИГУРА 3

Данни за нивата на продукция на широкоспектърни бета-лактамази в България 2002-2010 г. (BuSTAR)



■ Дискусия

Сред основните приоритети на



съвременната медицина са предоставянето на надеждна и сигурна медицинска помощ, до която пациентът има неограничен достъп и която следва принципите на медицината, базирани се на доказателства и непрекъснато подобряване на качеството. В тази насока, задължителен е надзорът на инфекциозните и инфективните заболявания, както и контролът и превенцията на инфекциите вътре и извън болничните заведения.

Българската национална система за надзор на етиологичната структура на инфекциите, бактериалната резистентност и антибиотичната консумация в България - Bulgarian Surveillance Tracking of Antimicrobial Resistance (BuSTAR) е система за постоянно и систематично събиране, анализ и интерпретиране на данни за етиологичната структура и бактериалната резистентност на клинично значими микроорганизми, изолирани в микробиологичните лаборатории от всички региони на България. BuSTAR се провежда от 1997 г. без прекъсване, с настоящото участие на над 180 микробиологични лаборатории (185 за 2010 г.), представени от всички университетски болници, микробиологичните лаборатории към повечето многопрофилни (МБАЛ) и специализирани болници за активно лечение (СБАЛ), всички лаборатории към РИОКОЗ (бившите ХЕИ), както и голям брой частни микробиологични лаборатории (73 на брой за 2010 г.), с практически цялостно покритие на всички географски региони в страната.

Борбата с микробната резистентност включва няколко основни момента. Спиране на ненужните антибиотични прескрипции - при настинки и простуди, заболявания за които е известно, че се причиняват от вируси, антибиотиците тук са неефективни. Ненужното презастраховане, като се използват антиинфекциозни химиотерапевтици при тези заболявания наложи на антибиотиците прозвището "лекарства на страха". Не само, че не вършат никаква работа, но и прекомерната им

употреба води до възникване на резистентност в нормалната микробна флора в макроорганизма, която резистентност лесно може да бъде предадена на патогенни микроби.

Използването на антибиотиците трябва да бъде само, когато има категорични данни както клинични, така и лабораторни за инфекция. Задължително е стартирането на антибиотичната терапия да се извършва след вземане на материали за микробиологично изследване. Резултатите от това изследване позволяват да се разрешат няколко основни въпроса - поставя се етиологична диагноза на инфекциозното заболяване и сме осведомени за чувствителността на бактерия към антибиотици. Това е начин да преминем към прицелна терапия с тясноспектърен антибиотик или т.нар. "деескалираща терапия", която като правило е по-малко токсична, с по-нисък потенциал за възникване на резистентност и не на последно място по-евтина. Друга страна на казуса е, че при събирането и обработката на резултатите от микробиологичните анализи се натрупва база данни за етиологичната структура на инфекциите за нашия географски ареал, както и се натрупва информация за локалните нива на резистентност. Така, прецизирането на емпиричната терапия е по-удобно, а ефективността ѝ е безспорна. Сериозността на проблема микробна резистентност изисква и акуратен подбор на антибиотика, съобразявайки се с фармакокинетичните и фармакодинамичните му особености, натрупването му в мястото на инфекцията, необходимите нива за преодоляване на минималните инхибиращи концентрации на микробите, възможността за инактивиране от кисело рН, влиянието и по какъв начин на редокс потенциала и пр. Точната диагноза ще ни помогне и за избора на доза, и за продължителността на терапевтичния курс. Рискови са ниските дози, тъй като те действат най-мутагенно на бактериите, както и кратките или прекалено дълги антибиотични курсове. ■