

ВЪТРЕБОЛНИЧНИ ИНФЕКЦИИ ПРИЧИНЕНИ ОТ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНИ ЩАМОВЕ НА ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ, ПРОДУЦИРАЩИ ESBL

Анастасия Влахова, Пенка Аргилашка, Мария Кукуларова
Медицински университет – Пловдив, Медицински колеж
Специалност „Медицински лаборант“

Резюме: Обособяването на вътреболничните инфекции (ВБИ) като отделна категория заболявания с микробна етиология се обуславя от тяхното своеобразие и необходимостта да се осъществява целенасочена профилактика на тези инфекции и борба с тях. Един от основните фактори за възникването и развитието на ВБИ е резистентността, която микроорганизмите развиват към антимикробните средства.

Цел: Проследяване на болестността и етиологичната структура на ВБИ и доказване на полирезистентни щамове на Грам-отрицателни микроорганизми, продуциращи ESBL от клинични изолати в МБАЛ „Пазарджик“.

Задачи:

- Проучване на инфекциите, свързани с медицинското обслужване (ВБИ) и сериозното им влияние върху здравето на населението. Причини за възникването им.
- Същност и доказване на Грам-отрицателни полирезистентни микроорганизми, продуциращи ESBL в МБАЛ „Пазарджик“.
- Препоръки и мерки за поведение при изолиране на полирезистентни щамове – от страна на лекуващия персонал и пациентите.

Изводи: В етиологичната структура на ВБИ в МБАЛ „Пазарджик“ доминират няколко микробни вида: *E. coli*, *Acinetobacter* и някои представители от KES групата, което е характерно и за останалите болници в страната. Прави впечатление по-високата изолация на Грам-отрицателни микроорганизми, някои от които са полирезистентни и продуцират ESBL. Рисков фактор е продължителния престой на болните. Не без значение, разбира се, си остават ръцете на персонала при обслужване на болните. Голям е процентът на прилагане на антимикробни средства, в това число са и антибиотиците за периперативна профилактика. Въз основа на получените резултати, клиничния опит и на антибиотичната политика на болницата са разработени индивидуални схеми на терапия за всяко клинично звено и контрол на нозокомиалните инфекции.

Ключови думи: ВБИ, полирезистентни, Грам (-) микроорганизми, ESBL.

IN-HOSPITAL INFECTIONS CAUSED BY POLY-RESISTANT STRAINS OF GRAM-NEGATIVE MICRO-ORGANISMS PRODUCING ESBL

Anastasia Vlahova, Penka Argilashka, Mariya Kukularova
Medical University - Plovdiv, Medical College
Speciality of Medical Laboratory Assistant

Summary: The identification of in-hospital infections (IHI) as a separate category of diseases with microbial etiology is determined by their specificity and the necessity of targeted prevention of these infections and fighting them. One of the major factors for the emergence and development of IHI is the resistance that microorganisms develop to antimicrobial agents.

Objective: To monitor the morbidity and etiological structure of IHI and to prove poly-resistant strains of Gram-negative microorganisms producing ESBL from clinical isolates in "Pazardzhik" Hospital.

Tasks:

- Investigation of infections related to medical care (IHI) and their serious impact on the health of the population. Reasons for their emergence.
- Essence and evidence of Gram-negative poly-resistant microorganisms producing ESBL at "Pazardjik" Hospital.
- Recommendations and behavioral measures for isolating poly-resistant strains - by treating staff and patients.

Conclusions: Several microbial species dominate the etiological structure of IHI at "Pazardjik" Hospital: E. coli, Acinetobacter and some representatives of the KES group, which is characteristic of the other hospitals in the country. It is noteworthy higher isolation of Gram-negative microorganisms, some of which are poly-resistant and producing ESBL. A risk factor is the prolonged stay of patients. Not without significance, of course, remain the hands-hygiene of the staff when treating patients. There is large percentage of application of antimicrobial agents, including antibiotics for perioperative prophylaxis. Based on the results obtained, the clinical experience and the antibiotic policy of the hospital, individual treatment regimens for each clinical unit and the control of in-hospital infections were developed.

Key words: IHI, poly-resistant, Gram (-) microorganisms, ESBL.

Въведение: Обособяването на вътреболничните инфекции като отделна категория заболявания с микробна етиология се обуславя от тяхното своеобразие и необходимостта да се осъществява целенасочена профилактика на тези инфекции и борба с тях. Синоним на ВБИ е терминът нозокомиални инфекции (от гр. *noxis* – болест и *comeo* – грижа се). [1] В названието нозокомиални инфекции се акцентира на основния белег, който характеризира ВБИ – тяхната връзка с медицинското обслужване на населението.[6] Като ВБИ се включват всички клинично разпознаваеми заболявания, предизвикани от микроорганизми, които се развиват в пациенти след постъпването им в болница или обръщането им към нея за лечебна помощ. Също така се включват и микробните заболявания на сътрудниците на болницата, развили се в следствие на работата им в нея. [6] Един от основните фактори за възникването и развитието на ВБИ е резистентността, която микроорганизмите развиват към антимикробните средства. [8]

Антибиотичната резистентност при бактериите е повсеместен проблем, водещ до оскъпяване и удължаване лечението на пациентите. Особено остро стои проблемът с вътреболничните инфекции, които обикновено се причиняват от полирезистентни микроорганизми. ВБИ са широко разпространени и засягат около 5-10% от хоспитализираните пациенти. [6]

Цел на изследването: Проследяване на болестността и етиологична структура на ВБИ и доказване на полирезистентни щамове на Грам-отрицателни микроорганизми, продуциращи ESBL от клинични изолати в „МБАЛ „Пазарджик“.

Задачи на изследването:

- Проучване на инфекциите свързани с медицинското обслужване (ВБИ) и сериозното им влияние върху здравето на населението. Причини за възникването им.

- Същност и доказване на Грам-отрицателни полирезистентни микроорганизми, продуциращи ESBL в МБАЛ „Пазарджик“. Методи за определяне. Клинични случаи.
- Препоръки и мерки за поведение при изолиране на полирезистентни щамове – от страна на лекуващия персонал и пациентите.

Изложение:

Инфекциите свързани с медицинското обслужване (ВБИ) имат сериозно влияние върху здравето на населението, поради високата им честота, както в болниците, така и в лечебните заведения за продължителни медицински грижи. Те също така са свързани с повишени разходи, висока заболяемост и смъртност. Въздействието им се утежнява и от множествената резистентност на причиняващите ги патогени. Болниците се явяват резервоар на селекция от такива патогени, които се разпространяват и в обществото. Патогени, придобити в обществото могат да предизвикат и вътреболнични взривове.

Вътреболничните инфекции са особено чести и представляват сериозен проблем за много отделения в болниците – хирургични отделения от спешен тип, родилни отделения, отделенията за недоносени и други. Някой от случаите на ВБИ са с особена тежест и смъртност. Това се отнася преди всичко за случаите при които инфекцията се генерализира и довежда до развитието на сепсис. [7]

ВБИ могат да бъдат с различна локализация, но най-чести са инфекциите на уринарния тракт, респираторния тракт и раневите инфекции след оперативни интервенции. В болниците още могат да се наблюдават различни по големина епидемични взривове на бактериални или вирусни гастроентерити и на вирусни хепатити. Освен това в тях могат да се разпространят епидемично заболявания като грип, морбили и други. [6]

Причинителите на ВБИ обхващат изключително широк кръг - твърди се, че почти всеки микроб може да причини ВБИ. Причинителите на ВБИ могат да бъдат разделени на няколко групи:

1. Безусловно патогенни бактерии – тук спадат типично патогенните микроби, които причиняват „класическите“ инфекциозни заболявания и сред населението извън болниците.
2. Условно патогенни бактерии – това са бактерии, причиняващи ВБИ при наличие на предразполагащи фактори като: понижена съпротивляемост срещу инфекции, някой анатомични аномалии, попадане на тази категория бактерии в области от организма, където нормално отсъстват микроорганизми (при хирургични интервенции, при инструментални диагностични и терапевтични процедури и други. Чести причинители от тази група са представители от различни подвидове на сем. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, стрептококи от група Б, ентерококи, коагулазо-отрицателни стафилококи и др.
3. Бактерии „опортюнисти“ – към тази група спадат бактерии, довеждащи до ВБИ само при пациенти с тежки неинфекциозни основни заболявания, съпроводени с рязко понижена съпротивляемост срещу инфекции. Тук се отнасят атипичните микроорганизми, непатогенни за здрави хора, например *Acinetobacter* и другимикроорганизми.
4. Други причинители на ВБИ могат да бъдат различни гъби (кандида, представители от родовете *Aspergillus* и др.), както и различни вируси – хепатитни, грипни вируси, ентеровируси, ротавируси, херпесните вируси и други.

Важно е да се уточни, че между бактериалните причинители на ВБИ понастоящем водещи са условно патогенните микроорганизми. [6]

В болниците действат някои специфични фактори, които способстват за развитието на ВБИ. Те са неприсъщи за други учреждения. Такива фактори са:

- ниската устойчивост на пациентите към инфекции;
- повишената възможност за контакт с инфекциозно болни и заразители – източници на инфекцията могат да бъдат и част от обслужващия персонал, както и някои от посетителите на болницата;
- микробното замърсяване на вътреболничната среда. [6]

Изключително важен стои проблемът с концентрирането в болниците на щамове на инфекциозни причинители, които са резистентни на антимикробни средства! Непрекъснатото разширяване на антибиотичната резистентност сред бактериалните видове е важен фактор за увеличената заболяемост от нозокомиални инфекции (ВБИ), свързани с множество резистентни микроорганизми. Тази опасна група бактерии застрашава най-много рисковите пациенти и е истинско предизвикателство за съвременната медицина.

Лечението на значителна част от хоспитализираните с антимикробни средства води до селектиране на лекарствено устойчиви щамове на причинители на инфекции, които по-нататък могат да се разпространят епидемиологично сред пациентите в болницата.

Поради простото си устройство бактериите се размножават в рамките само на няколко минути. Така те бързо и адекватно се приспособяват към заобикалящата ги среда. Тези от тях, които заради промяната в генотипа (мутации) преживяват атаката с антибиотици, предават генетичните си качества на следващите поколения или могат да разменят променената вече генетична информация с други бактериални щамове. [3]

Възникването, разпространението и селекцията на резистентни бактерии застрашават човешкото здраве, защото:

- Инфекциите с резистентни бактерии водят до нарастване на заболяемостта и смъртността на пациентите, както и до увеличаване на продължителността на болничния престой на хоспитализираните такива.
- Антибиотичната резистентност често води до отлагане на подходяща антибиотична терапия.
- Неподходящата или отложената антибиотична терапия при пациенти с тежки инфекции може да доведе до нежелан изход и дори до тяхната смърт.

Едни от най-често срещаните полирезистентни, а в някои случаи и мултирезистентни щамове бактерии в терапевтичната практика са широкоспектърните бета-лактамаза продуциращи бактерии, от семейство Enterobacteriaceae.

ESBL - Extended-spectrum beta-lactamases - същност

Продукцията на широко спектърни Бета-лактамази (ESBL) при представителите от семейство Enterobacteriaceae представлява сериозен терапевтичен проблем.

Широкоспектърните бета-лактамази (ESBLs) са ензими, хидролизиращи повечето пеницилини, цефалоспорини и други бета-лактамни антибиотици. [3]

ESBL са класифицирани в девет различни структурни/еволюционни семейства, основани на сравнението на установените последователности на аминокиселините. Включват семейства – TEM, SHV, CTX-M, VEB, GES, TLA, BES, OXA и др. Главните семейства са сформирани от TEM и SHV ензимите – това са първите идентифицирани ESBL варианти, които са и едни от най-разпространените типове. [5]

Най-често съобщавани като продуценти на ESBL са на първо място видовете от род *Klebsiella*, следвани от *E.coli*, KES – групата и др. [1]

Според данните на BulSTAR през последните 5 години положителна е тенденцията за изолирането на щамове *K.pneumoniae* продуценти на ESBL, от 5% за 2002 г. и достигат до 21% за 2012г. Докато при *E.coli* ивата са по-стабилни и се движат около 5-6%. [2]

Проведените в България проучвания показват, че ESBL продуцентите, които са широко разпространени в цял свят, стават проблемни за терапия и диагностика вече и у нас. [2]

ESBL - резистентност

Микроорганизмите, продуциращи ESBL обуславят резистентност към повечето пеницилини и цефалоспорини. Устойчиви са на цефалоспорини I – генерация, цефалоспорини II генерация(с изключение на Cefoxitine), III генерация монобактами. Много често микроорганизмите произвеждащи ESBL проявяват кръстосана резистентност и към аминогликозиди и флуорохинолони. Те имат много бързо еволюционно развитие. [3] Първите клинични изолати на тези микроорганизми са идентифицирани в Германия. Броят на идентифицираните ESBL постоянно се увеличава и се съобщава от почти всички страни. [5]

Резистентността към съвременните широкоспектърни β -лактамни антибиотици, медирана от продукцията на широкоспектърни β -лактамази, е един непрекъснато нарастващ проблем в световен мащаб. [8]

ESBL - инхибиране

Голяма част от продуциращите ESBL се инхибират от от бета-лактамазните инхибитори - клавуланова киселина, сулбактам и тазобактам. Бета-лактамазните инхибитори са съединения, които наподобяват структурно Широкоспектърните бета-лактамази, но не притежават адекватна антимикробна активност. Те се свързват с каталитичния център на чувствителните бета-лактамази и предпазват пеницилините от хидролиза.

Комбинирането на бета-лактамазни инхибитори с пеницилини позволява използването им за лечение на инфекции, причинени от бета-лактамаза продуциращи бактерии, както и разширяване спектъра на действие на някои бета-лактамни антибиотици. [3] Проучванията показват, че твърде честото и неподходящо използване на антибиотици е широка практика и че прекомерната им употреба, като цефалоспорини от трето поколение, благоприятства появата на мултирезистентни бактерии. [2]

Методи за определяне на полирезистентни микроорганизми в МБАЛ „Пазарджик”

Тестовете за детекция на широкоспектърни бета-лактамаза продуциращи бактерии са фенотипни и генотипни. Посредством специализирани изследвания в референтни лаборатории се използват генотипни методи за идентификация на специфичния ген, отговарящ за производството на ESBLs. [3]

Тези техники имат много висока чувствителност и дават данни, които може да бъдат пропуснати от фенотипните методи. Медико-диагностичните лаборатории използват предимно фенотипни методи, тъй като тези тестове се правят лесно, икономически са ефективни и са включени в повечето автоматизирани системи за антибиотична чувствителност, което ги прави широко достъпни.

Фенотипните методи обаче не са в състояние да отличат специфичните ензими, отговорни за ESBL-производството (SHV, TEM и CTX-M ензими), а генотипната идентификация е много важна, защото видът на ензима, продуциран от ESBL-щамовете, дава съществена информация за начините на превенция и контрол на инфекциите. [3]

Фенотипен тест чрез двойно-дискос синергичен метод при изготвянето на антибиограма

Един от широко използваните методи за доказване на ESBL-микроорганизми е тестът за двойно-дискос синергизъм. Той се изработва едновременно със залагането на антибиограмата и се използва за всички култивирани представители от сем. Enterobacteriaceae.

Използва се агар Mueller Hinton, в който са заложили три филтърни диска с аугментин (амоксицилин с клавуланова киселина или тикарцилин с клавуланова киселина), цефтазидим и цефотаксим (трета генерация цефалоспорици). Може на мястото на последните два да се използват и цефтриаксон и цефепим. Разстоянието от центъра на всеки диск до центъра на следващия трябва да е 2 см. [3]

Прави се посявка на изследваната култура и при наличие на микроорганизми, които продуцират широкоспектърни бета-лактамази, между стерилните зони около дисковете на аугментина и цефалоспорици се получават характерни зони без растеж с форма на дъга – инхибиращата зона около цефалоспорици се подсилва в посока към диска, съдържащ клавуланова киселина.

Причината за тяхната поява е аугментин, който е индуктор на клавуланова киселина, която от своя страна подтиска бета-лактамазици продуцици и при синергията на антибиотицици се наблюдава описаният феномен. [3]

При положителен резултат за откриване на ESBL-щамове, дори при наличие на 18-20 см. зона без растеж около цефалоспорици, микроорганизмици задължително се определят като резистентни на съответните антибиотици.

Препоръки и мерки за поведение при изолиране на полирезистентни щамове към лекувания персонал и пациентици

Причинителици с множествена антибиотична резистентност могат да се разпространят от един болен на друг чрез персонала и околната среда. Провежданици в болницата хигиенни мероприятияци цялостно блокиране на такова разпространение.

- Пациентът се настанява в самостоятелна стая. Вратата на стаята трябва да е винаги затворена, а лицата, които се грижат за пациента трябва да се ограничат до минимум. Всички манипулации в стаята на болния се правят като се облича отделна престилка, а ако тя се замърси се сменя веднага. Постелното облекло се сменя ежедневно и се поставя за изпиране в жълт полиетиленов плик. Всички дейности, извършвани в стаята изискват отделни ръкавици за еднократна употреба. Освен тях се използват и лицева маска, специални калцуни, отделен инструментариум и др. При преместване в друго болнично заведение се информира персонала за да вземе всички необходими мерки. Полезно е в история на заболяването да се отбележи фактът за изолиране на полирезистентни микроорганизми. Информира се и личния лекар.
- Дезинфекцията на ръцете е най-важното мероприятие. Тя се извършва преди контакт с пациента, след сваляне на еднократните ръкавици и преди напускането на стаята на пациента – третирането става с дезинфектант в продължение на 30сек.
- Дезинфекция – прави се обработка с дезинфектант на всички повърхности в стаята поне веднъж дневно с продължителност поне 1 час. При приемане или изписване на пациента стаята се подлага на заключителна дезинфекция, а принадлежностите, използвани в стаята – може и на стерилизация. Дюшеците,

одеялата и възглавниците се подлагат на термична дезинфекция, а завесите се изпират с приложение на дезинфектант.

- Лечение – в зависимост от локализацията си и значението на изолирания микроорганизъм, лечението се провежда с антисептици, химиотерапевтици или комбинирано.
- Прекратяване на мероприятията – след 3 негативни резултата от изследванията в 3 последователни дни, следват ежедневни контролни изследвания. [4]

Изводи: В етиологичната структура на ВБИ в МБАЛ „Пазарджик“ доминират няколко микробни вида: *E. coli*, *Acinetobacter* и някои представители от KES групата, което е характерно и за останалите болници в страната. Прави впечатление по-високата изолация на Грам-отрицателни микроорганизми, някои от които са полирезистентни и продуцират ESBL. Рисков фактор е продължителния престой на болните. Не без значение, разбира се, си остават ръцете на персонала при обслужване на болните. Голям е процентът на прилагане на антимикробни средства, в това число са и антибиотиците за периперативна профилактика. Въз основа на получените резултати, клиничния опит и на антибиотичната политика на болницата са разработени индивидуални схеми на терапия за всяко клинично звено и контрол на нозокомиалните инфекции. [7]

Заклучение: Вътреболничните инфекции представляват сериозен икономически и социален проблем. Те оказват значително влияние както върху системата на здравеопазване, така и върху живота на пациентите и техните семейства. Изключително сериозен стои проблемът с резистентността на микроорганизмите към антимикробните средства, което се дължи на тяхната прекомерна и безразборна употреба.

Около една четвърт от всички нозокомиални инфекции, са причинени от полирезистентни микроорганизми, като основни резервоари за тези патогени са ОАИЛ и хирургичните отделения. [7]

За минимизиране на тези инфекции е необходим специфичен контрол и превантивни мерки, които трябва да се насочат главно към рисковите звена.

Библиография:

1. Българска асоциация на микробиолозите: <https://www.bam-bg.net/index.php/bg/>
2. Велинов Ц., д.м., НАУЧНИ НАПРАВЛЕНИЯ НА ТРУДОВЕТЕ- Национален надзор на етиологичната структура, микробната резистентност и антибиотична консумация в България BulSTAR - Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance. НЦЗПБ София
3. Ерменлиева Н., Г. Цанкова, Т. Тодорова, Ц. Костадинова, Е. Георгиева: Детекция на полирезистентни ESBL щамове – едно от предизвикателствата на съвременната медицина, 2012 г.
4. Инструкции за поведение при изолиране на полирезистентни щамове – на MRSA и ESBL продуциращи микроорганизми /08.02.2011 г. - МБАЛ „Пазарджик“
5. Марковска Р., Стоева Т., Божкова К., Митов И.: Проучване на широкоспектърните бета-лактамази при щамове на *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в две университетски болници – Варна. 2012г.
6. Микробиология: VI: Микробиологични аспекти на инфекциите по системи: Микробиологични аспекти на вътреболничните инфекции.
7. Станчева Е., С. Василева, Превалентно проучване на тема: Болестност и етиологична структура на ВБИ в МБАЛ „Пазарджик“ по отделения. 2016 г.
8. Хайдушка И., М. Атанасова, В. Кирина, Медицинска микробиология, Лакс Бук 2016г.