

Инфекции мочевых путей и простаты: проблемы антибиотикорезистентности

Палютин Ш.Х.

Кафедра клинической фармакологии с курсом ИПДО

ЯГМУ

Конфликт интересов

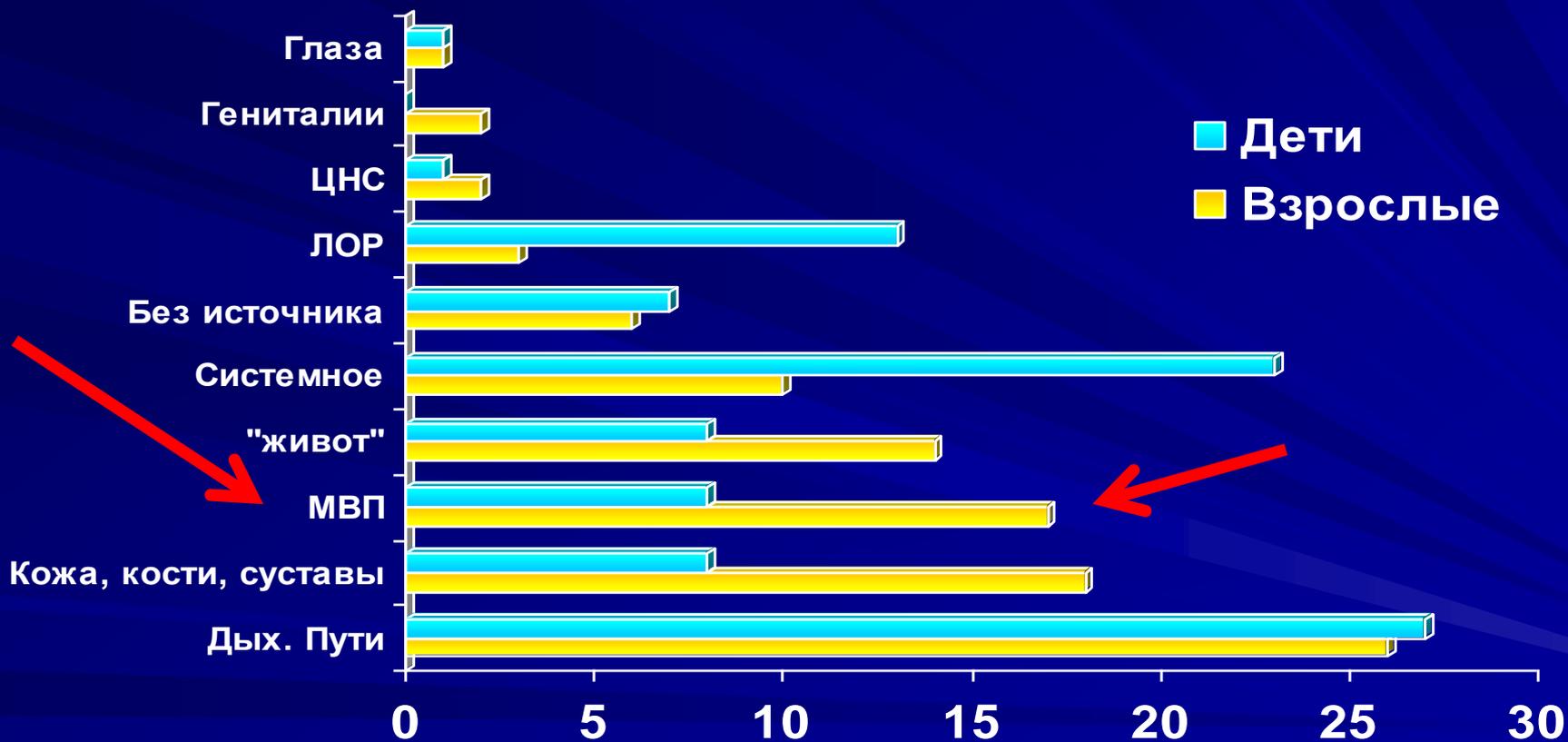
■ Гонорары за чтение лекций от компаний:

- Астразенека, ГлаксоСмитКляйн, Мерк Шарп Доум, Пфайзер, КРКА, Берингер Ингельхайм, Байер, Ферросан и др.

■ Оплата за участие в клинических исследованиях

- спонсоры: Астразенека, Пфайзер, ГлаксоСмитКляйн, Берингер Ингельхайм, Байер, Мэнкайнд, Алмирал, Амджен и др.)

The ESAC Point Prevalence Survey: назначение АМП у детей и взрослых в 21 стране Европы в 33 стационарах (2008г.)



Антимикробная химиотерапия

«В этой области не существует достоверных данных - только неполная информация и эпизодические наблюдения, которые мы анализируем для того, чтобы представить картину в целом»

Т. О'Брайен (Т.Ф. О'Brien)

- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и химиотерапии (МАКМАХ)
- Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
- Российская Ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям



Антимикробная химиотерапия

- www.antibiotic.ru
- www.sia-r.ru
- www.antimicrob.net



«Борьба с инфекционными болезнями»

Санкт-Петербург, 16 июля 2006 года

- 35. Мы призываем обратить большее внимание на возрастающую **проблему устойчивости возбудителей инфекционных болезней к антимикробным лекарственным средствам**, которая уже привела, и будет приводить в будущем к тому, что **всё большее количество инфекционных болезней не будут поддаваться лечению имеющимися лекарствами**. Мы призываем к мобилизации усилий по решению этой проблемы, носящей глобальный характер.

Вроде всё хорошо...



Или как?



Несбывшееся ...



- **1969** - главный хирург США Уильям Х. Стюарт заявил:
 - "Пора закрыть книгу об инфекционных болезнях и объявить, что мы выиграли войну против «чумы»." [1]
- **2002** - специалист по инфекционным заболеваниям доктор Эндрю Саймор:
 - "Мы не в точке, где все антибиотики бесполезны, это преувеличениено нет никаких сомнений, у нас есть проблемы с ростом бактериальной резистентности к имеющимся антибиотикам." [2]



[1] The office of the Public Health Service Historian. Frequently Asked Questions. US Public Health Service. Office of the librarian 2006

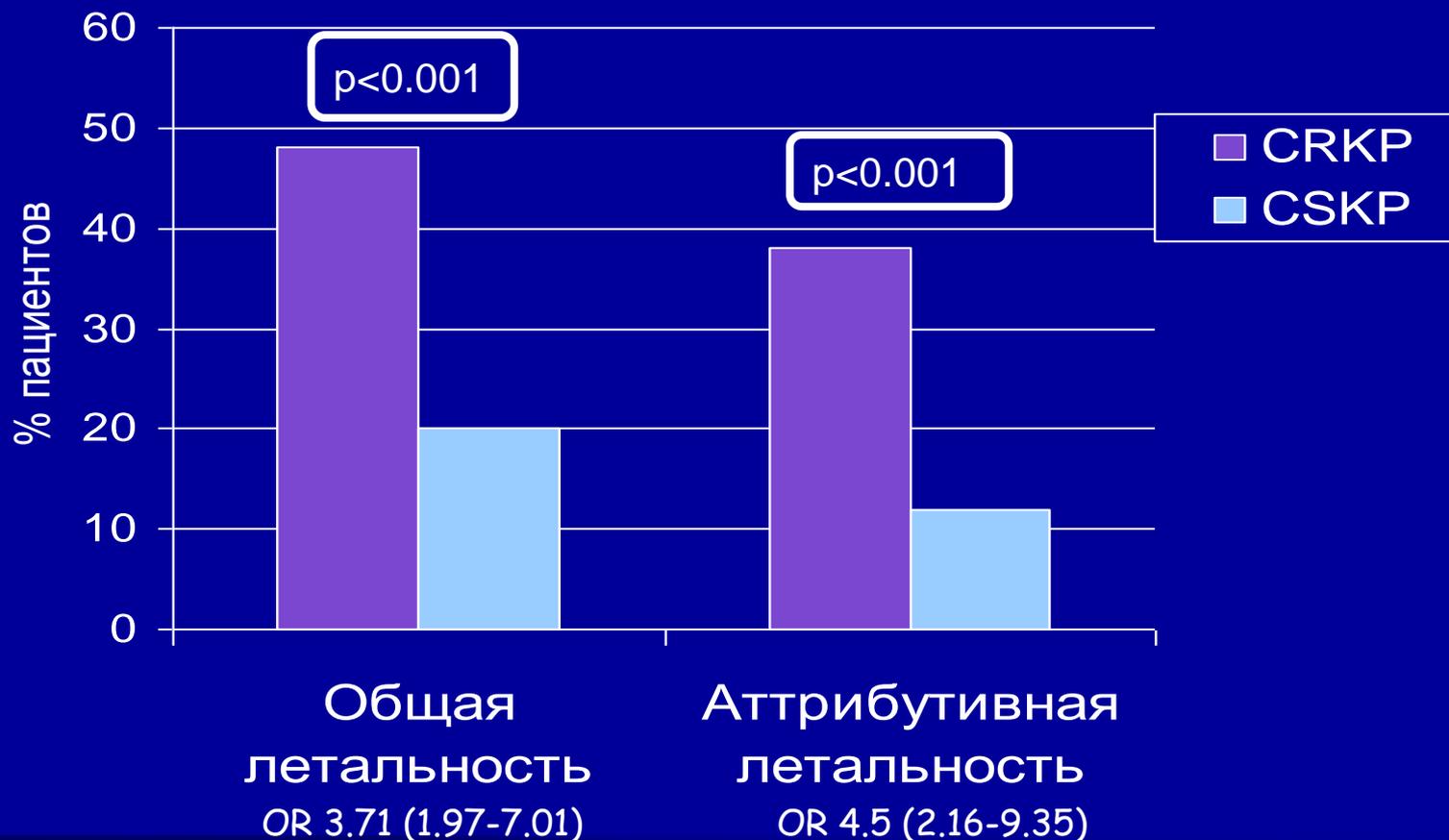
[2] The Toronto Star, August 3, 2002, Section A, Page 1



Лауреат Нобелевский премии Джошуа Ледерберг

- *“We are running out of bullets for dealing with a number of bacterial infections. Patients are dying because we no longer in many cases have antibiotics that work.”*
- У нас кончаются «патроны» для борьбы с рядом бактериальных инфекций. Пациенты умирают, потому что во многих случаях мы больше не имеем антибиотиков, которые работают.

Летальность и резистентность



CRKP – карбапенем-резистентные штаммы *Kl.pneumoniae*

CSKP – карбапенем-чувствительные штаммы *Kl.pneumoniae*

Возбудители ИМВП

- James Kashanian и коллеги (Maimonides Medical Center, Brooklyn, New York) провели анализ чувствительности возбудителей к АМП на основе результатов культурального исследования мочи пациентов за период с 2003 по 2007г.
- В целом 10 417 посевов дали рост *Escherichia coli*, 95,18% штаммов этого уropатогена оказались чувствительными к нитрофурантоину (средний уровень резистентности 2,3%).



Возбудители ИМВТТ

- Напротив, чувствительность *E.coli* к ципрофлоксацину и левофлоксацину оказалась равной 75,6 % и 75,9 % соответственно.
- Средний уровень резистентности составил к:
 - ципрофлоксацину - 24,2%,
 - левофлоксацину - 24%;
 - триметоприму-сульфаметоксазолу - 29%.



ИМВТТ

(оказание экстренной помощи)

- 337 пациентов (83% женщин)
- Наиболее распространенные уропатогены среди 357 бактериальных штаммов - *Escherichia coli* (71%) и *Klebsiella spp.* (9%).
- В целом, R левофлоксацина -17%. Резистентность в случаях ИМВТТ, связанных с оказанием медицинской помощи (МТ-ИМВТТ), была значительно больше, чем при внебольничных ИМВТТ:
 - левофлоксацин - 38% против 10%;
 - триметоприм-сульфаметоксазол- 26% против 17%;
 - амоксициллин- 53% против 45%,
 - амоксициллин/клавуланат - 16% против 6%.
- Уровни R для нитрофурантоина были схожи (9%).
- Независимые факторы риска для R к левофлоксацину:
 - длительные госпитализации (ОР 4.23; $p = 0.001$),
 - МТ-ИМВТТ (ОР 2.56; $p = 0.006$),
 - применение хинолонов в течение 1 недели (ОР 14.90; $p = 0.02$)
 - применение хинолонов в пределах от 1 до 4 недель (ОР 4.62; $p = 0.04$).

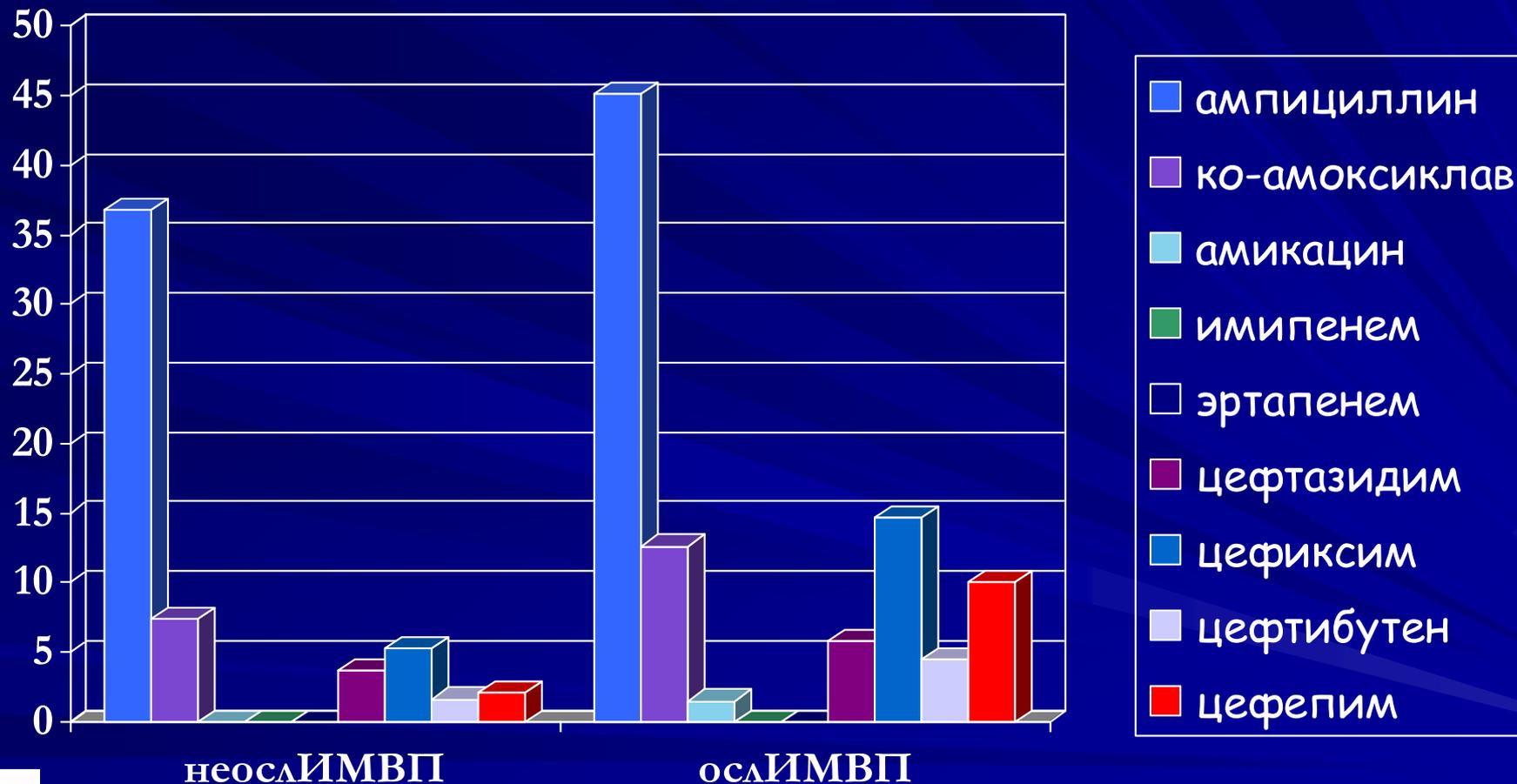


Осложненные ИМВТТ у мужчин

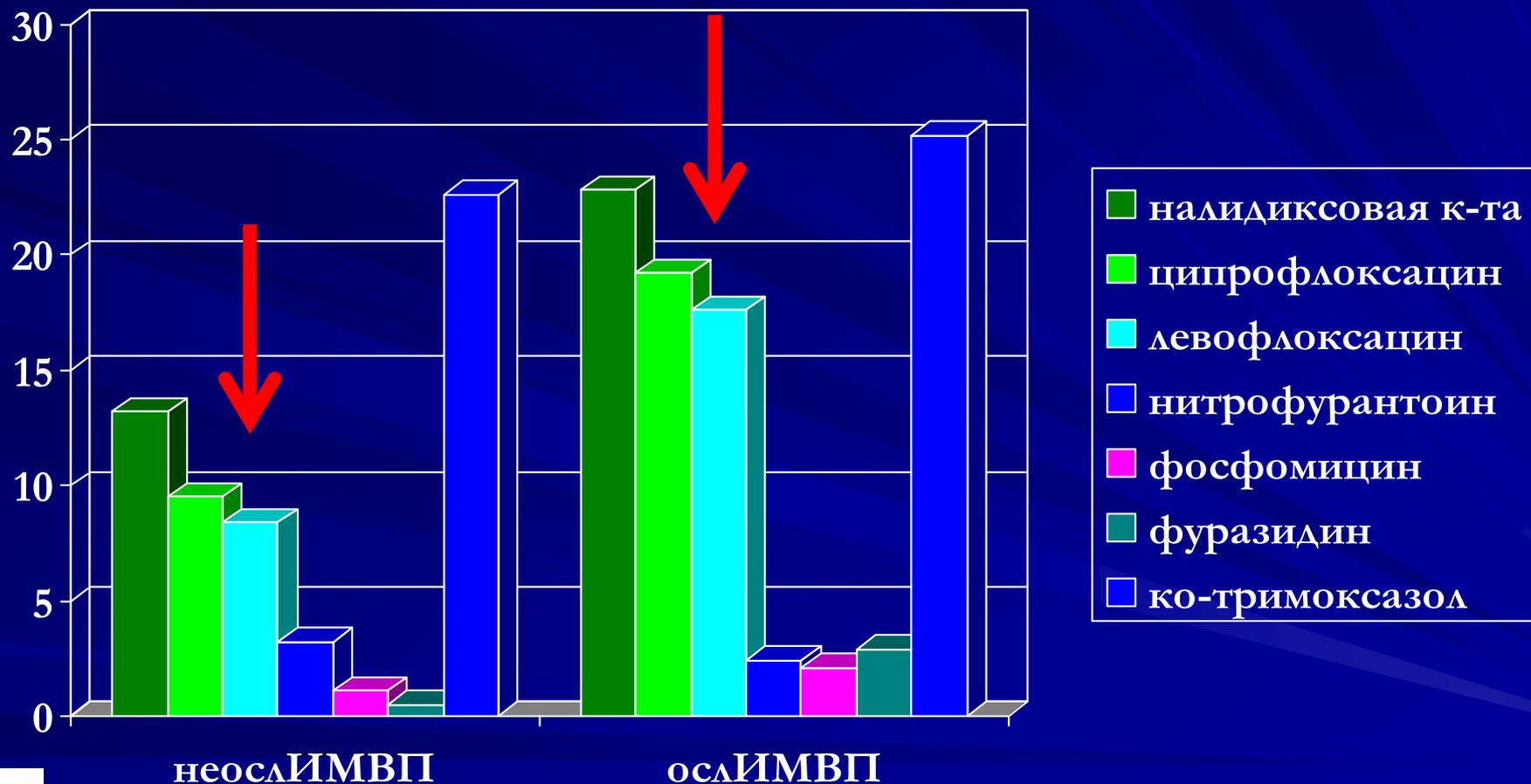
- Оценка распространенности и клинических факторов риска для выявления штаммов *E.coli*, резистентных к хинолонам (ФХрКТТ), от мужчин с фебрильной инфекцией мочевыводящих путей (фИМВТТ).
- Перекрестное исследование, оценивались 153 мужчины с внебольничными фИМВТТ, вызванными *E.coli*.
- Среди 153 эпизодов фИМВТТ 101 (66%) были связаны с ФХчКТТ штаммами, в то время как 52 (34%) были связаны с ФХрКТТ.
- Выявление штаммов ФХрКТТ связано с:
 - возраст,
 - более высокий балл по шкале Charlson,
 - слабоумие,
 - аномалии мочевых путей,
 - предшествующее применение антибиотиков, особенно ФХ (ОР 5,82 и 13,97 соответственно)
 - госпитальные ИМВТТ (ОР 3,82) и компоненты, включенные в определение гИМВТТ: госпитализация, проживание в доме престарелых, уретральный катетер и др.
- Таким образом, эмпирическую антибактериальную терапию хинолонами следует избегать у этих больных.



Резистентность *E.coli* к АМПТ при ИМВП - 1 (ДАРМИС, РФ, 2010-2011)



Резистентность *E.coli* к АМП при ИМВП - 2 (ДАРМИС, РФ, 2010-2011)



ИМВПТ: внебольничная и нозокомиальная флора

- Ahmed NH et al. *J Glob Infect Dis.* 2014 Jul-Sep; 6(3): 135-136.
 - Comparison of Etiological Agents and Resistance Patterns of the Pathogens Causing Community Acquired and Hospital Acquired Urinary Tract Infections
- Horcajada JP et al. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Oct;19(10):962-8.
 - Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance.



ИМВТТ: критические пациенты (ОРИТ)

- Обсервационное исследование бактериурии и кандидурии в ОРИТ, а также инфекции кровотока (BSI), связанных с пребыванием в ОРИТ.
- 2006-2011, 444 эпизода или бактериурии или кандидурии, положительный посев мочи (микроорганизмы $\geq 10^5$ КОЕ/мл) у 406 пациентов.
- 377 (85%) - госпитальная флора, в том числе 221 - ОРИТ-приобретенные ($6,4 \pm 0,8$ эпизодов/1000 ОРИТ-дней).
- Кишечная палочка - наиболее распространенный возбудитель как при вне ОРИТ-, так и при в ОРИТ-приобретенной бактериурии/кандидурии (49,2% и 29%, соответственно).



ИМВТТ: критические пациенты (ОРИТ)

- *Candida* spp. - 55% (129/236) патогенов, ответственных за ОРИТ-приобретенные случаи с положительной культурой мочи.
- Пациенты с ОРИТ-приобретенной кандидурией были более тяжелыми, чем с ОРИТ-приобретенной бактериурией (Араче III 79 ± 25 против 66 ± 31 , $p=0,0015$).
- Инфекции кровотока, связанные с ОРИТ-приобретенными положительными культурами мочи - 0,15/1000 ОРИТ-дней и чаще из-за *Candida*.
- В этом исследовании, грибы рода *Candida* были наиболее распространенным патогеном, ответственным за ОРИТ-приобретенные случаи положительных культур мочи.
- Тяжесть заболевания была фактором риска развития кандидурии в исследуемой популяции.



ИМВПТ: простатит

- Острый простатит после биопсии простаты при трансректальном ультразвуковом исследовании (TRUS).
- Данные 9568 пациентов, перенесших TRUS-биопсию в период с марта 1995 года по май 2013 года.
- Эти пациенты получали перорально хинолон и/или цефалоспорины и внутримышечно аминогликозид как антибиотикопрофилактику.
- Во время госпитализации отбирались образцы крови и мочи.



ИМВПТ: простатит

- Всего 11345 случаев TRUS-биопсии были выполнены для 9568 пациентов.
- Острый простатит - у 103 пациентов (0,91%).
- У 63 пациентов возбудитель был выделен из крови и/или культуры мочи. Наиболее часто - кишечная палочка, которая присутствовала у 47 из 49 пациентов (95,9%) в крови и у 39 из 41 пациента (95,1%) в моче.
- БЛРС(+) *E.coli* выявлялась непрерывно с 2008 года и отмечалась у 10 пациентов (21,3%) в крови и 8 пациентов (20,5%) в моче.



ИМВПТ: простатит

- У 44 пациентов (93,6%) с положительной культурой в крови и у 36 пациентов (92,3%) в моче, и при всех случаях с БЛРС(+) штаммами *E.coli* отмечалась её устойчивость к хинолонам.
- БЛРС(+) штаммы *E.coli* были чувствительны к имипенему, амикацину и цефокситину.



ИМВПТ: простатит

- При лечении острого простатита после TRUS-биопсии хинолоны не являются эффективными препаратами выбора.
- Мы должны учитывать развитие высокой распространенности резистентности к хинолонам и появление штаммов *E.coli*, продуцирующих БЛРС.



Мысли одного американского доктора

- Жаргон состоит из псевдотерминов (как само слово «псевдотермин»), образующих словесный винегрет, и позволяет напустить туману на простые вещи, скрыть свое непонимание этих вещей и войти в клуб посвященных.

Беннет Ловитц

Цит. по: «Онкология», под ред. Касчитато Д., Практика, М., 2008

Хронический простатит: этиология

- Хронический бактериальный простатит (класс NIH II):¹
 - *E.coli* является причиной ХБП (тип 2) в 50-80% случаев
 - другие энтеробактерии (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*) -10-60%
 - возможные этиологические агенты - специфические возбудители: *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*
- ХП/СХТБ (класс NIH III):
 - при углубленном обследовании (микроскопии биоптата предстательной железы) внутриклеточные патогены выявляются в **88%** случаев²

■ Возбудитель при ХП выявляется рутинными методами лишь в 5-10% случаев³

¹ Lipsky Benjamin A et al, *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50(12): 1641-1652

² Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И. и соавт., *Бюллетень сибирской медицины*, №2, 2012, стр. 24-30

³ Grabe M. et al, *Guidelines on Urological infection*, EAU 2012, p. 65



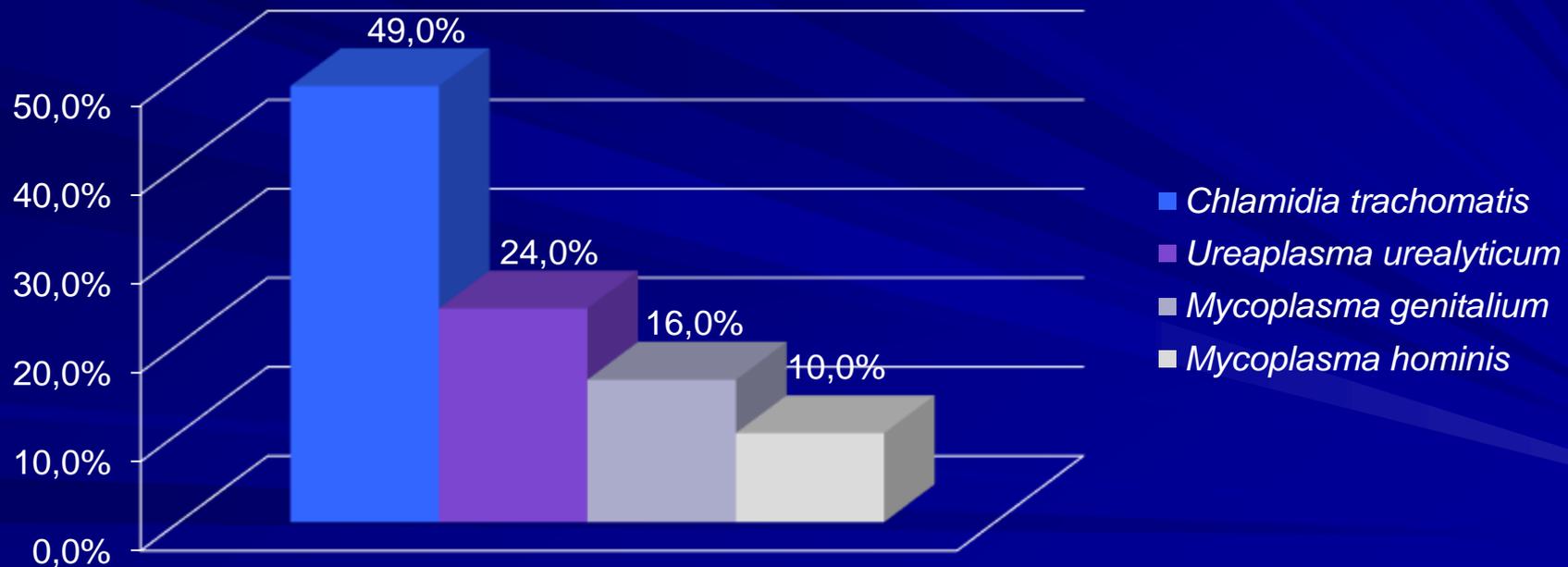
Хронический простатит: этиология

- обследовано 105 пациентов с ХТП в стационарах общего профиля
- при бактериологическом исследовании – рост микроорганизмов у 11,4% пациентов
- выявлены:
 - *Escherichia coli*,
 - *Streptococcus faecalis*,
 - *Staphylococcus epidermidis*,
 - *Staphylococcus hemolyticus*,
 - *Staphylococcus aureus*,
 - *Pseudomonas spp.*



Хронический простатит: роль атипичных возбудителей

- 35,2% пациентов с хроническим простатитом - ПЦР (+)
- наиболее часто определялись *C.trachomatis* (49%), *U.urealyticum* (24%), *M.genitalium* (16%), *M.hominis* (10%)



ИМВПТ: эпидемиология

- Цель данного исследования - оценить распространенность и лекарственную устойчивость *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* среди амбулаторных больных с генитальными проявлениями (2005-2013, Ханчжоу, Китай).
- Всего 2689 женщин и 2336 мужчин с различными симптомами были включены в это исследование.
- Идентификация видов и тестирование чувствительности к антибиотикам проводили с помощью диагностических тестов на микоплазму IST-2.

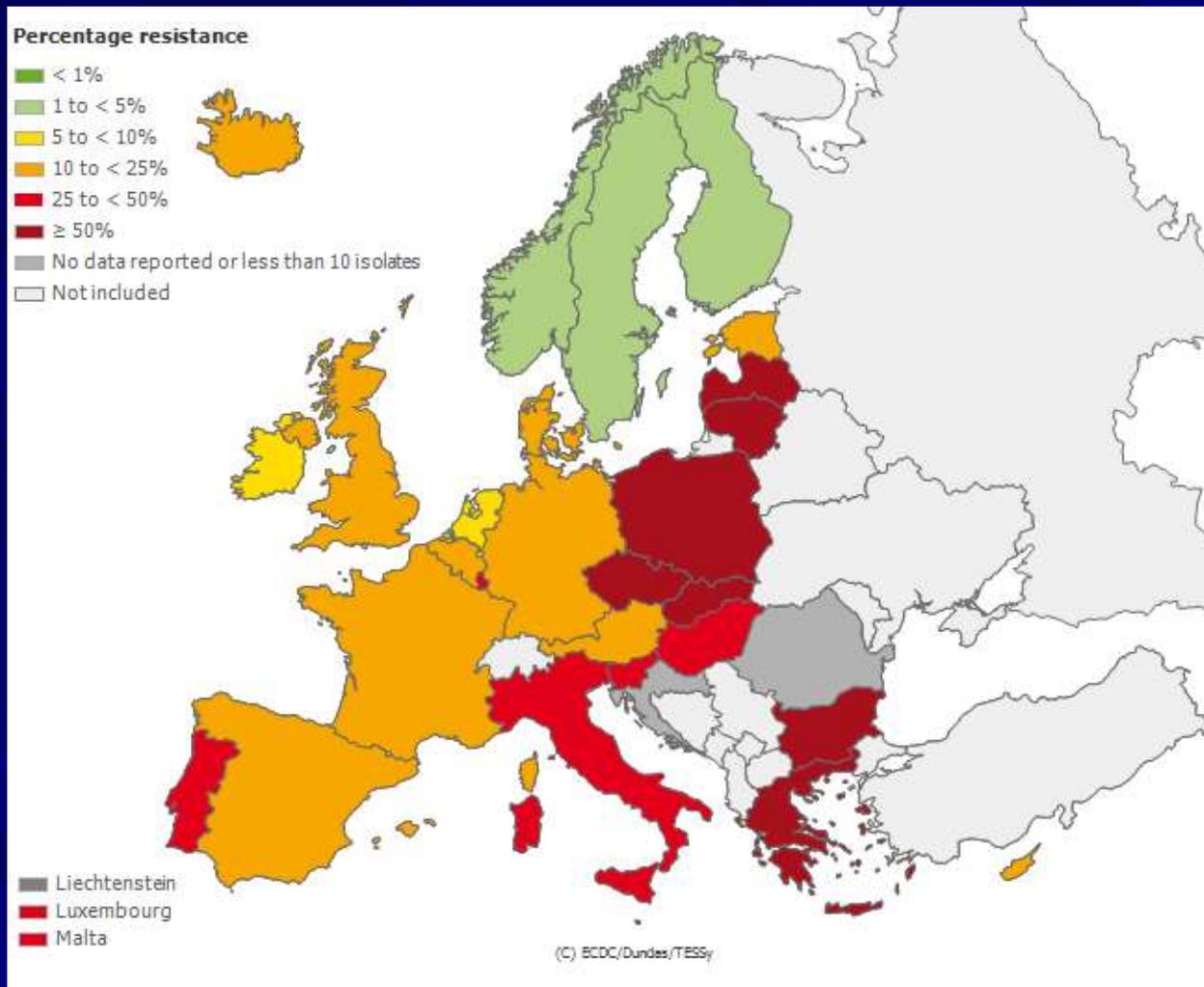


ИМВПТ: эпидемиология

- Показатель распространенности у женщин *Ureaplasma* spp. составил 39,9%, *M.hominis* - 1,2%, ко-инфекция - 13,4%; в то время как у мужчин распространенность *Ureaplasma* spp. составила 18,8%, *M.hominis* - 0,4%, ко-инфекция - 2,9%.
- Наиболее высокие уровни (+) тестов для микоплазм (*Ureaplasma* spp. *M.hominis*) были выявлены у 16-20-летних женщин (65,2%) и мужчин (27,3%).
- *Ureaplasma* spp. и *M.hominis* проявляют относительно низкие уровни резистентности (<5,0%) к доксициклину, джозамицину, тетрациклину и пристинамицину. Причем уровень устойчивости не менялся в течение всего периода исследования, в то время как уровень устойчивости *Ureaplasma* spp. к хинолонам (офлоксацин, ципрофлоксацин) был гораздо выше (>50%) и значительно увеличился с 2005 до 2013 года.



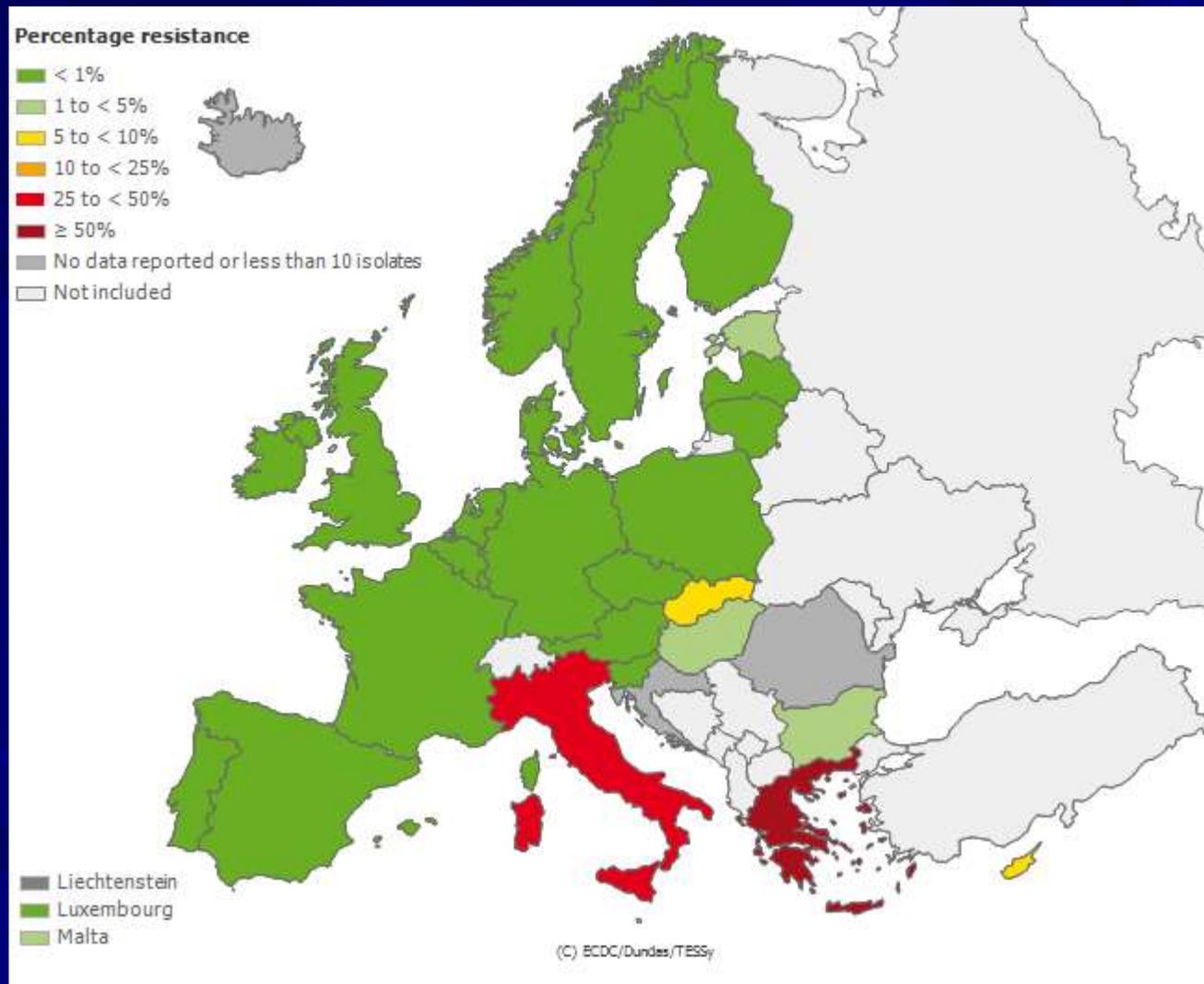
Доля ЦСIII-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (2012)



Лечение инфекций, обусловленных Грам(-) патогенами - продуцентами ESBL

- Карбапенемы, карбапенемы,
карбапенемы...

Доля карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (2012)



ИМВТТ: локальные данные (РФ, Ярославль, КБ №9, урологические отделения)

- всего: 201 образец мочи
- 157 - отрицательные пробы:
 - роста аэробных патогенов нет
 - роста этиологически значимых не выявлено
 - контаминация образца
- 44 - положительные культуры
 - микроорганизмы - 10^4 и $\geq 10^5$ КОЕ/мл



Данные клинико-бактериологической лаборатории ИКБ №1
(Ершова М.Г., Полетаева Е.Д., Ангелова С.Н., Абросимова Г.Н.)

ИМВПТ: локальные данные (РФ, Ярославль, КБ №9, урологические отделения, 2015)

■ Патология:

- МКБ
- пиелонефрит (острый и хронический)
- ДГПЖ
- макрогематурия



Данные клинико-бактериологической лаборатории ИКБ №1
(Ершова М.Г., Ангелова С.Н, Полетаева Е.Д, Абросимова Г.Н.)

ИМВТТ: локальные данные (РФ, Ярославль, КБ №9, урологические отделения, 2015)

■ *Enterococcus* spp. - 28

■ *Enterobacteriaceae* - 13

- *E.coli*, *Kl.pneumonia*, *Enterobacter cloacae*,
Pr.mirabilis

■ *Str. agalactiae* -1



Данные клинико-бактериологической лаборатории ИКБ №1
(Ершова М.Г., Ангелова С.Н,

ИМВТТ: локальные данные (РФ, Ярославль, КБ №9, урологические отделения, 2015)

■ *Enterococcus* spp.

- резистентные - 75% (Ч - ванкомицин, НФ)

■ *E.coli*

- ESBL(+) - 50% (Ч - КТТ, НФ, тигециклин)

■ *Kl.pneumonia*

- ESBL(+) - 75% (Ч - КТТ, НФ, АГ, тигециклин)

S – чувствительность
НФ – нитрофурантоин
КТТ – карбапенемы
АГ - аминогликозиды

Данные клинико-бактериологической лаборатории ИКБ №1
(Ершова М.Г., Ангелова С.Н,

Обобщенные данные о резистентности к антибиотикам в Европе (по данным EARS-Net*, ноябрь 2013)

- Устойчивость к антибиотикам - серьезная угроза для здоровья населения, увеличивает медицинские расходы, длительность пребывания в стационаре, повышает частоту неэффективной терапии, в т.ч. летального исхода.
- С 2009г. по 2012г. увеличилась резистентность к цефалоспорином III поколения (ЦСIII) у *K.pneumoniae* и *E.coli*, также увеличилась комбинированная резистентность *K.pneumoniae* к ЦСIII, фторхинолонам, аминогликозидам.
- Увеличение резистентности *K.pneumoniae* означает, что остается несколько антибиотиков выбора.
- % устойчивой *K.pneumoniae* к карбапенемам уже достаточно велик и продолжает возрастать в Европе.

*EARS-Net - Европейская сеть по надзору за устойчивостью к антимикробным средствам

Обобщенные данные о резистентности к антибиотикам в Европе (по данным EARS-Net*, ноябрь 2013)

- Резистентность *Acinetobacter* spp. варьирует от страны к стране. Высокий уровень резистентности к карбапенемам зафиксирован в половине стран Европы.
- Резистентность к метициллину у *S.aureus* более чем у 25% выделенных изолятов отмечена в почти 25% стран, в основном Южной и Восточной Европы.
- Разумное использование антибиотиков и стратегия всеобъемлющего контроля над инфекцией, направленные на все сектора здравоохранения (больницы неотложной помощи, длительного ухода и амбулаторной помощи) - краеугольные камни эффективных мер по предупреждению появления и передачи устойчивых к антибиотикам бактерий.

*EARS-Net - Европейская сеть по надзору за устойчивостью к антимикробным средствам



Joshua Lederberg

Будущее человечества и микробов, вероятно, будет развиваться как эпизоды сражений нашего мозга против их генов...