Нозокомиални инфекции | Nosocomial Infections

Бюлетин на БулНозо — BulNoso Bulletin

Том 6, Брой 1–2, 2009 Volume 6, No 1–2

ISSN 1312-4765

Адрес на редакцията:
Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ)
бул. „Я. Сакъзов" 26, 1504 София, България
Тел./факс: + 359 2 946 15 89

Editorial office:
National Centre of Infectious and Parasitic Diseases (NCIPD)
26, Y. Sakazov Blvd, 1504 Sofia, Bulgaria
Tel./Fax + 359 2 946 15 89

For full author instructions and information for readers, please, visit the BulNoso website
www.bulnoso.org

Гл. редактор **Editor**
Нина Гачева Nina Gatcheva
E-mail: **gachevanina@ncipd.org**

Зам. гл. редактор **Deputy Editor**
Виолета Войнова-Георгиева Violeta Voynova-Georgieva
E-mail: **villievoynova@yahoo.com**

Редактори **Section Editors**
Вилиям Монев *Viliam Monev*
Росица Вачева *Rossitza Vacheva*
Владислав Новкиришки *Vladislav Novkirishki*
Лили Маринова *Lili Marinova*
Емилия Каньовска *Emilia Kaniovska*
Иван Иванов *Ivan Ivanov*
Невена Ангелова *Nevena Angelova*

Бюлетин на Българската асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции – БулНозо
Offitial Journal of Bulgarian Association for Prevention and Infection Control – BulNoso

Предпечатна подготовка: издателство „Булвест 2000"
Печат: БУЛВЕСТ – СОФИЯ АД, печатница „Вулкан"

Предназначение

Бюлетинът се явява едно от основните средства за постигане на информационно-обучителните цели, които асоциация „БулНозо“ си поставя. Тримесечното издание ще публикува съобщения в следните раздели:

Оригинални статии (до 3000 думи) – разработки, включващи всички аспекти на проблема „нозокомиални инфекции“ (НИ). Особено желателно е представянето на резултати от собствени проучвания върху надзора и приложението на различни подходи за превенция на НИ в здравната практика, анализи на възникнали епидемични взривове и оценка на ефекта от приложени мерки за ограничаване или профилактика на НИ.

Обзори (до 6000 думи) – на теми, които представляват интерес за по-голямата част от читателите поради своя обобщаващ, методологичен или иновационен характер. Изисква се пълно обхващане на проблема, отразено и в литературната справка.

Страница на специалиста по контрол на нозокомиалните инфекции (до 1500 думи) – включва представяне на собствен опит, впечатления или мнения по отношение на новата специалност от страна на лекари, сестри и санитарни инспектори с определен интерес или приноси в тази област.

Продължителна квалификация (до 3000 думи) – включва подбрани статии, авторски или превод от международно признати периодични издания, представен като подробно резюме с коментар, с оглед да се осигури на читателите експресна информация, необходима за тяхната професионална квалификация.

Научните съобщения в раздели „Обзори“ и „Оригинални статии“ се приемат след положителна рецензия и обсъждане от редколегията на списанието.

Указания за авторите

Предложенията за публикуване се изпращат на адреса на главния или зам. главния редактор и трябва да съдържат:

Съпроводително писмо, с което се потвърждава, че авторите са запознати и одобряват съдържанието на публикацията. Всеки автор поема отговорността за представените факти, изказани становища или мнения чрез подписа си в съпроводителното писмо.

Две копия на съобщението на хартия и дискета (3.5") (или по e-mail: gachevanina@ncipd.org или villievoynova@ncipd.org), набрани на компютър (WORD for WINDOWS) с шрифт Times New Roman, разредка 2 и странични полета не по-малки от 25 мм.

При оформяне на оригиналните статии и обзори се спазва следното подреждане на съдържанието, като всеки раздел е на нова страница:

Заглавна страница: Заглавие на статията (до 10 думи), имена на авторите без звания и титли, месторабота и адрес за кореспонденция на първия автор. Отбележете за кой раздел е предназначено съобщението. За изнесените на научни срещи съобщения се посочва име, място и дата на срещата.*

Резюме (на английски език, до 150 думи): достатъчно информативно, представя накратко целта на изследването, методиките, основните получени резултати и изводите.

Ключови думи: избират се до 5 ключови думи.

Текст: обикновено се разделя на части с подзаглавия, напр. увод, методи, резултати и обсъждане. Допуска се при кратки съобщения текст без раздели, но с резюме.

Таблици: номерират се с арабски цифри (напр. табл. 3); всяка таблица се предоставя на отделна страница, номерирана по реда на появата в текста. Използвайте знак –" за означаване на липсващи данни (наблюдения или измервания).

Фигури: представени в завършен вид за отпечатване, в същия размер или по-голям от този, в който се отпечатва в списанието. Всички илюстрации се номерират с арабски цифри, напр. фигура 1, 2, 3 според реда, в който се появяват. На гърба на фигурата с молив се отбелязва: пореден номер, име на първия автор и началните думи на заглавието, горна и долна страна.

Книгопис: номерират се заглавията според реда, по който се появяват в текста, с арабски числа в скоби, напр. „както отбелязват Иванов и съавт. [1]“ или „установено е, че... [2]“. Списъкът включва до шест автори, а при по-голям брой се изписват първите три автори, като се добавя „и др.“ При цитиране на чуждестранни автори публикациите се изписват на оригиналния език. Авторите на статиите са отговорни за точността на книгописа.

Бактериална номенклатура: микроорганизмите се означават с техните научни имена, родово и видово, като при първата употреба името се изписва изцяло на латински език в курсив. При повторно цитиране родът се означава с неговата първа буква, напр. „S. aureus“, а не „Staph. aureus“.

Числа, мерителни единици: числата от едно до девет се изписват с думи, освен ако не са използвани за означаване на мерителни единици (напр. 5 мл.). Числата, по-големи от 9, се изписват само ако са в началото на изречението или по преценка на авторите. Числата > 10 000 се изписват с разделение, а не със запетая. Дробните числа се изписват със запетая – напр. 4,5“. Датите се изписват с цифри – 14.04.1949 г. Мерните единици са в системата SI.

Съкращения: съкращения в текста са нежелателни, но ако даден термин се появява многократно, първоначално се изписва изцяло, а в скоби се показва съкращението: напр. нозокомиални инфекции (НИ).

*Заглавието на статията, имената на авторите, институцията, за която работят авторите, резюмето и ключовите думи трябва да бъдат представени и в превод на английски език.

Съдържание

За БулНозо 5

Управителен съвет на БулНозо, 2009 6

Бележки на редактора

БулНозо през 2009 г.
Н. Гачева 7

Безопасност на пациента

Подходи за превенция и контрол на инфекцията при пациенти с *Clostridium difficile* – асоциирана болест
Р. Вачева-Добревска 11

Обзори

Вирусни хепатити – етиология и специфична диагностика
П. Теохаров 17

Епидемиологична и екологична характеристика на причинителите на нозокомиални инфекции: Грам положителни бактерии
Й. Митова 25

Епидемиологична и екологична характеристика на причинителите на нозокомиални инфекции: Грам-отрицателни бактерии
Й. Митова 35

Нозокомиална пневмония: клинико-етиологична и епидемиологична характеристика, принципи на антимикробната терапия
Р. Радев, Н. Радева-Дафинова, И. Гетов , Н. Гачева, Д. Стойков, Вл. Радев, Р. Ставрова 46

Оригинални статии

Проучване върху динамиката на етиологичната и клиничната структура на нозокомиалните инфекции в България през периода 1982-2008 г.
Й. Митова, Н. Рибарова 55

Етиологична структура на инфекциите на хирургичната рана в България през 2000-2008 г. в хирургичните отделения – общ профил
Й. Митова, Н. Рибарова, М. Минев 62

Проучване върху протекцията на хемодиализирани пациенти с хепатит В ваксина – рискови фактори за субоптимален имунен отговор и препоръки за повишаване на ефекта от имунизацията
А.Кеворкян, П. Теохаров, Н. Петрова, А. Плачкова, Н. Ангелова 68

Епидемичен взрив от хепатит В и хепатит С в център по хемодиализа
Н. Владимирова 78

Епидемиологично проучване на взрив, причинен от множествено-резистентни щамове *Serratia marcescens* в неонатологично отделение
Р. Вачева-Добревска, Т. Каменова, В. Войнова, Н. Гачева, Е.Ташева, И. Иванов, Е. Добрева, И.Томова, В. Генова, И. Маева 86

Нозокомиална пневмония при пациенти с остър панкреатит в условията на интензивно отделение: 5-годишен анализ
Н. Радева – Дафинова , Р. Радев, И. Гетов, Д. Стойков, Вл. Радев, Р. Ставрова 93

За мястото на сензорните безконтактни системи при дезинфекцията на ръцете в здравната практика
М. Стоянова, Е. Алексов, Св. Йорданова 98

Страница на специалиста по контрол на нозокомиалните инфекции

Моята болница: една нова инициатива на специалистите по здравни грижи в Университетска болница „Св. Анна", София
Л. Делева 102

Форум „БулНозо"

Болници – нови колективни членове на БулНозо: МОБАЛ „Д-р Ст. Черкезов"– В. Търново (представяне)
Д. Илиев, М. Борисова 104

Практически съвет

Препъръки за проследяване на ваксиналната защита срещу вирусен хепатит В при медицинския персонал
П. Теохаров, Н. Гачева 106

Полезна информация

Съобщения за предстоящи срещи
Книги, списания и интернет страници
В. Войнова-Георгиева 108

Заявления за членство в БулНозо 111

Contents

About BulNoso 5

BulNoso Board, 2009 6

Editorial

BulNoso in 2009

N. Gatcheva 7

Patient Safety

Prevention and control of infection in patients with *Clostridium difficile* -associated disease, CDAD

R. Vatcheva-Dobrevska 11

Review

Viral hepatitis A-E: etiology and specific diagnosis

P. Teoharov 17

Epidemiological and ecological characteristics of nosocomial pathogens: Gram-positive bacteria

Y. Mitova 25

Epidemiological and ecological characteristics of nosocomial pathogens: Gram-negative bacteria

Y. Mitova 35

Nosocomial pneumonia: clinical, etiological and epidemiological characteristics, principles of antimicrobial treatment

R. Radev, N. Radeva-Dafinova, I. Getov, N. Gatcheva, D. Stoikov, Vl. Radev, R. Stavrova 46

Original Articles

A study on the dynamics of the etiological and clinical structure of nosocomial infections in Bulgaria,1982 – 2008

Y. Mitova, N. Ribarova 55

Etiological structure of surgical site infections at general surgical wards in Bulgaria, 2000 – 2008

Y. Mitova, N. Ribarova, M. Minev 62

A study on the hepatitis B vaccine protection of hemodialysis patients: risk factors for suboptimal seroconversion and recommendations for improvement of the results

A. Kevorkyan, P. Teoharov, N. Petrova, A. Plachkova, N. Angelova 68

Outbreak of nosocomial hepatitis B and hepatitis C in a hemodialysis unit

N. Vladimirova 78

Epidemiological study of a multidrug-resistant *S. marcescens* outbreak in a neonatal unit

R. Vatcheva-Dobrevska, T. Kamenova, V. Voynova, N. Gatcheva, E. Tasheva, I. Ivanov, E. Dobreva, I. Tomova, V. Genova, I. Maeva 86

Nosocomial pneumonia in patients with acute pancreatitis in an intensive care unit: a 5-year experience

N. Radeva-Dafinova, R. Radev, I. Getov, D. Stoikov, Vl Radev, R. Stavrova 93

About the role of touchless sensor-activated dispensers for the hand hygiene adherence in healthcare practices

M. Stoyanova, E. Alexov, S. Yordanova 98

Infection Control Specialist's Forum

My hospital: a new initiative of the IC specialists of University hospital "St Anna", Sofia

L. Deleva 102

BulNoso Forum

Hospitals – new corporative members of BulNoso: We present the Acute Care Tokuda Hospital in Sofia

D. Iliev, M. Borisova 104

Take-home-message

Recommendations for monitoring of hepatitis B vaccine protection of medical personnel

P. Teoharov, N. Gatcheva 106

Useful Information

Future events

Books, journals and web-sites

V. Voynova-Georgieva 108

Membership subscription forms 111

Уважаеми колеги и приятели,

БулНозо е сдружение на широк кръг професионалисти (лекари и сестри, медицински и технически специалисти), които желаят да работят за ограничаване на нозокомиалните инфекции в България.

Учредителите на БулНозо отправят покана към Вас, лично и като организация, да се присъедините към Асоциацията като нейни членове.

Според решението на Управителния съвет (УС) от 01.03.03 г. членовете на БулНозо се приемат въз основа на заявление по образец, подадено до УС и придружено от встъпителна вноска 10 лв. за индивидуални членове, 100 лв. за лечебни и здравни заведения и 1000 лв. за юридически лица – представители на медицинската индустрия. Годишният членски внос е 10 лв., 100 лв. и 1000 лв., съответно.

Приложени са формуляри (на последната страница), които след попълването им можете да изпратите до офиса на БулНозо на адрес: ***1504 София, бул. Янко Сакъзов" № 26, НЦЗПБ, Референтен център по нозокомиални инфекции (за д-р Н. Гачева)***

Встъпителната и годишната вноски можете да внесете и по банков път на новата сметка на Асоциацията (в сила от 2 юли 2007 г.):

IBAN: BG73UNCR76301075846587, BIC код: UNCRBGSF, УниКредит Булбанк, с титуляр БАПКНИ БУЛНОЗО.

Правата и задълженията на членовете са посочени в Устава на Асоциацията, който можете да намерите на интернет адреса на БулНозо.

Бюлетинът „Нозокомиални инфекции" е печатен орган на сдружението.

Всяка есен, в последната седмица на октомври, се организира и национален форум – симпозиум по нозокомиални инфекции и дезинфекция, който по традиция включва тематичен обучителен цикъл с лектори – експерти с международно признат авторитет в съответната област на превенцията и контрола на нозокомиалните инфекции, поради което симпозиумът получава висока кредитна оценка като форма за продължителна квалификация.

От Управителния съвет

За допълнителна информация:
тел/факс: 02/ 946 15 89
02/ 944 69 99 в. 206 (НЦЗПБ)
E-mail:
nina.gacheva@gmail.com
villievoynova@yahoo.com
www.bulnoso.org

Dear Colleagues and Friends,

BulNoso is an association of a broad spectrum of health care professionals (doctors and nurses, medical and technical specialists) willing to work for reducing the risks of nosocomial infections in Bulgaria.

On behalf of BulNoso founders we invite you, personally or as representatives of an organization, to join the Association and become its new members. In compliance with the decision of the Board from March 1st, 2003, the BulNoso membership arrangement is based on an application form submission and payment of the admission membership fee of 10 BGN for the individual members, 100 BGN for the medical institutions and 1000 BGN for the corporate bodies – representatives of the medical industry. The annual membership fees are 10 BGN, 100 BGN and 1000 BGN, respectively.

You may fill in the required application form (attached on the last page) and send it to the office of BulNoso" at the following address: **1504, Sofia, 26 Yanko Sakazov" Blvd., NCIPD, Reference Centre of Nosocomial Infections (attention to Dr N. Gatcheva).** The respective membership fee is payable at the office or through a bank transfer to the new bank account of the Association (opened on July 2nd 2007):

IBAN: BG73UNCR76301075846587, BIC code: UNCRBGSF, UniCredit Bulbank, holder of the account BAPKNI BULNOSO.

All rights and responsibilities of the members are specified in the Code of the Association (on *www.bulnoso.bg*).

The BulNoso Bulletin „Nosocomial Infections" is the official scientific publication of the association. Every autumn, in the last week of October a national forum called Symposium on nosocomial infections and disinfection"is convened with an educational module traditionally included in the programme and participation of foreign experts and renowned specialists in prevention and control of nosocomial infections as lecturers. For this reason, BulNoso is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (CME) as a provider of CME for physicians and nurses and a maximum CME credit is awarded for participation in the Symposium.

The BulNoso Board

For more information please, contact us to:
tel./fax: 02/ 946 15 89
02/ 944 69 99 ext. 206 (NCCPD)
E-mail:
nina.gacheva@gmail.com
villievoynova@yahoo.com
www.bulnoso.org

Българска асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции

Bulgarian Association for Prevention and Infection Control

Управителен съвет на БулНозо, 2009 г.
BulNoso Board, 2009

Председател:

Доц. д-р Нина Любенова Ганева, дм
Председател на Българската асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции
Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ)
1504 София, бул. Янко Сакъзов 26
тел./факс:02/946 15 89
nina.qacheva@gmail.com

President

Assoc. Prof. Nina Gatcheva, MD, PhD
President of Bulgarian Association for Prevention and Infection Control
National Centre of Infectious and Parasitic Diseases
26, Yanko Sakazov Blvd
1504 Sofia
Tel/ Fax::(+ 359 2) 946 15 89
nina.gacheva@gmail.com

Членове

Доц. д-р Росица Вачева-Добревска, дм
Завеждащ Национален референтен център по ВБИ
Национален център по заразни и паразитни болести
1504 София, бул. Янко Сакъзов 26
тел./факс: 02/946 15 89
rdobrevski@gmail.com

Members

Assoc.Prof. Rossitza Vatcheva-Dobrevska, MD,PhD
Head of National Reference Centre for HAI
National Centre of Infectious and Parasitic Diseases
26, Yanko Sakazov Blvd.
1504 Sofia
Tel/ Fax:(+ 359 2) 946 15 89
rdobrevski@gmail.com

Д-р Виолета Борисова Войнова-Георгиева
Специалист епидемиолог
Управител на Медико-дентален център „Орион"
1335 София, ж.к. Люлин 10, ул. Майски ден 9
тел.: 0886 321 251
villievoynova@yahoo.com

Dr Violeta Borisova Voynova-Georgieva, MD, MSc
Managing Director of Medical-Dental Centre "Orion"
1335 Sofia, kv.Ljulin10,
9, Maiski den str.
Tel.: 0886 321 251
villievoynova@yahoo.com

Фани Слободинова Цветкова
Специалист по контрол на инфекциите
Санитарен инспектор
РИОКОЗ София област
1000 София, ул. Неофит Рилски 64
тел.: 981 58 35
fran4eska10@abv.bg

Fani Slobodinova Cvetkova
Assistant epidemiologist
Regional Inspectorate of Public Health Protection and Control (RIOKOZ) – Sofia oblast
64, Neofit Rilski str.
Tel.: 981 58 35
fran4eska10@abv.bg

Невена Георгиева Ангелова
Специалист по контрол на инфекциите
Хигиенно-епидемиологично отделение
УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД – Пловдив
4002 гр. Пловдив, ул. Пещерско шосе 66
тел.: 032/602 910
nevena72@mail.bg

Nevena Georgieva Angelova
Infection Control Nurse
Department of Hygiene end Epidemiology
University hospital, Medical University "St George"
4002 Plovdiv, 66, Peshtersko shosse str.
Tel: 032/602 910
nevena72@mail.bg

БулНозо през 2009 г.

(Отчет за дейността на асоциацията)

Н. Гачева

Българска асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции – БулНозо

В отчета са разгледани дейността на Асоциацията през 2009 г. и предложенията за новите задачи на сдружението през 2010 г.

I. Развитие и състояние на сдружението

БулНозо е регистрирана като сдружение с нестопанска цел на 16/04/03 г. в София. Настоящият статус на Асоциацията се характеризира с възходяща тенденция на членския състав както следва:

2003 г.	*13 индивидуални членове – основатели на Асоциацията*
2004 г.	*91 индивидуални членове и 7 болници*
2005 г.	*100 индивидуални и 10 колективни членове*
2006 г.	*194 индивидуални и 16 колективни членове*
2007 г.	*302 индивидуални и 16 колективни членове*
2008 г.	*337 индивидуални и 16 колективни членове*
2009 г.	*376 индивидуални и 25 колективни членове*

През 2009 г. за непрекъснатото нарастване на членския състав допринесоха проведените 3 регионални семинари с обучителна цел, по време на които бяха приети нови 39 индивидуални членове и още 3 МБАЛ като колективни членове: МОБАЛ – В. Търново, МБАЛ – Ловеч и МБАЛ – Бургас. Присъединяването на колективите на 6 болници от област София (МБАЛ в Ботевград, ЕлинПелин, Етрополе, Самоков, Своге и Пирдоп) дължим на усилията на Фани Цветкова, която прие присърце задачите си като нов член на УС и успя да убеди ръководствата на тези болници да ни подкрепят. Този пример може да ни послужи като стимул да насочим конкретни усилия за присъединяване на оставащите все още настрани много от големите областни МБАЛ в страната и специализираните болници в София.

II. Организационна дейност

Организационната дейност включва провеждане на периодични съвещания на Управителния съвет (УС) на Асоциацията. През 2009 г. с Протоколи № 1–5 са отчетени съвещания, на които е взето решение за приемане на нови членове, както и за подготовката на регионалните семинари, проведени на база на МБАЛ Кърджали, В. Търново и Бургас. В организационната дейност включваме и периодичното изпращане на писма до МБАЛ/УМБАЛ/СБАЛ в страната, с цел да се разясни дейността на БулНозо и предимствата, които Асоциацията осигурява за своите членове. С писмата е изпращан и поредният брой на Бюлетина на БулНозо, в който винаги се съдържат: страница с условията за членство, както и образци на заявленията за приемане на индивидуални и колективни членове.

III. Основни дейности на Асоциацията

Дейността на БулНозо по същество е подчинена на нейните информационно-обучителни цели и през 2009 г. е насочена в 2 основни направления:

1. Организиране и провеждане на регионални семинари. С цел да отговори на нарастващите потребности от актуална информация на по-широк кръг от лекари и сестри, работещи в различни клинични звена на лечебните заведения в страната, през 2009 г. БулНозо организира регионални семинари с информационно-обучителни цели, на тема: „Защита на пациента и предпазване на персонала от нозокомиални инфекции (ВБИ)", като подготовка за предстоящия Конгрес на БулНозо през октомври 2010 г. Семинарите се

организираха съвместно с Националния център по надзор на нозокомиалните инфекции на НЦЗПБ и със съдействието на Министерство на здравеопазването, в изпълнение на инициативата на СЗО – „Глобален алианс за защита на пациента", в която България е официален участник. Идеята е семинарите да осигурят обучение на място за няколко болници от съседни области. За участниците в семинара на БулНозо се осигуряваха максимален брой кредитни точки по системата на БЛС и БАПЗГ за СДО за продължителна квалификация. Благодарение на усилията на членовете на УС и колектива от преподаватели от София и Пловдив, с активната подкрепа от страна на ръководствата на болниците – домакини, първите три семинара се проведоха с голям успех в МБАЛ „Ат. Дафовски" – гр. Кърджали, МОБАП „Д-р Ст. Черкезов" – В. Търново и МБАЛ – Бургас с общо 370 участници, лекари и мед. сестри от отделения с повишен риск от нозокомиални инфекции и специфични изисквания по отношение на болничната хигиена от региона на градовете Кърджали, Хасково, В. Търново, Габрово, Ловеч и Бургас (Приложение 1 и 2).

2. *Издаване на бюлетина на БулНозо „Нозокомиални инфекции", който е печатен орган на Асоциацията* – през 2009 г. са събрани материали, отредактирани и отпечатани са 2-рия брой на том 4 и обединения 1-2 брой на том 5, като стремежът е да се разширяват текстовете, преведени на английски, с цел да се осигури международен престиж на списанието, което е единственото специализирано издание в тази област у нас.

IV. Предложения на *УС* за насоки на бъдещата дейност

През 2010 г. е необходимо основните усилия да се насочат в следните три направления:

- Организиране на 8-ми Конгрес на БулНозо;
- Обновяване на интернет-страницата;
- Разширяване на издателската дейност.

Приложение 1. **ТЕМАТИЧНА ПРОГРАМА**

Лекционен курс: 5–6 ноември 2009 г.

„Защита на пациента и предпазване на персонала от нозокомиални инфекции (НИ)"

Четвъртък 5 ноември 2009 г.		Превенция и контрол на НИ; Стандартни и допълнителни предпазни мерки; Защита на персонала.	Преподавателски екип
1. ден 8 часа	13.00-13.45 14.00-15.30 15.45-17.15 17.30-18.15 18.15-19.45	• Съвременни аспекти на контрола и превенцията на НИ • Превенция на нозокомиални инфекции. Стандартни предпазни мерки Защита на персонала. Имунизации; Използване на средства за лична защита • Хигиена на ръцете. Необходими условия и средства за провеждане. Готовност за спазване (комплайънс) при мерките за хигиена на ръцете Практическа работа по групи – упражнения с лампата, техника на дезинфекция на ръцете, • Допълнителни (изолационни) мерки. • Надзор на нозокомиалните инфекции – основни задачи на екипа по контрол на инфекциите. Анкетни проучвания.	Доц д-р Вл. Новкиришки Доц д-р Нина Гачева Д-р Вили Войнова -Георгиева СКИ: Невена Ангелова Фани Цветкова
Петък, 6 ноември 2009 г. 2-ри ден 8 часа		Превенция на основните групи нозокомиални инфекции и практическо наставничество	Преподавателски екип
1-ва част	9.30-11.00 11.15-12.00	• Превенция на основните групи нозокомиални инфекции: съвременни стандарти и приложни аспекти – практическо наставничество • **Нозокомиални инфекции на пикочните пътища.** Хигиенни мерки при поставяне и поддържане на урокатетър, супрапубично отвеждане на урина. Вземане на проба урина.	СКИ: Невена Ангелова Лили Делева
2-ра част	13.00-14.45 15.00-16.30 16.45-17.30	• **Инфекции в мястото на операцията (Постоперативни инфекции).** Грижи за раната.Практическа работа- алгоритми за асептична смяна на превръзки, смяна на превръзки при инфектирани рани, индивидуални стерилни пакети, подготовка на количка за превръзка, необходимост от антисептици и т.н.) • **Нозокомиални инфекции, свързани със съдови катетри.** Инфузионна терапия. Превръзки. Продължителност на използване на катетрите. • **Инфекции на дихателните пътища. Х**игиенни мерки при интубация, ендотрахеална аспирация при възрастни, деца и новородени. Трахеотомия – смяна на превръзки Подаване на кислород; Инхалация. • **Дезинфекция** – методи и средства; изисквания към дезинфектантите; дезинфекция на обекти с епидемиологично значение: инструменти, повърхности. Антисептика – основни принципи и практическо приложение • Снабдяване със стерилни материали: организация, инфраструктура, изисквания за квалификация на персонала, стандарти, контрол на процесите и материалите.	СКИ: Лили Делева, Невена Ангелова н.с. I ст. Весела Илиева

Приложение 2.

Моменти от прекрасно организираната учебна и социална програма по време на семинарите в гр. Кърджали и гр. В. Търново.

Подходи за превенция и контрол на инфекцията при пациенти с *Clostridium difficile* – асоциирана болест

Р. Вачева

Национален референтен център по ВБИ, НЦЗПБ – София

Clostridium difficile е анаеробен бактерий, широко разпространен в почвата и чревния тракт на животните. Микроорганизмът е Грам-положителен и образува спори.

Клиничният спектър на инфекциите, причинени от *C.difficile* обхваща случаите от умерено изразена диария, най-често нозокомиална, антибиотик-свързана, до тежък животозастрашаващ псевдомембранозен колит [4]. Заболяването не винаги е свързано с предхождаща антибиотична терапия. За неговото означаване се използва терминът *Clostridium difficile* – асоциирана болест (*Clostridium difficile* – associated disease, CDAD). Съществуват данни за зачестяване на случаи от CDAD, придобити в обществото, при лица без данни за предразположение, наблюдава се и увеличаване на случаите сред различни животински видове [1, 2].

Предаването на *C.difficile* от пациент на пациент може да става посредством контакт с ръцете на медицинския персонал или контаминирана болнична среда. Влиянието на инфекциите, причинени от *C. difficile* върху съвременното здравеопазване е сериозно, както по отношение на заболяемост и смъртност, така и относно високите разходи за лечение [8]. Икономическият ефект е оценен на 5 000–15 000 EUR на случай в Англия и съответно – 1,1 млрд USD годишно в САЩ.

От 2003 г. се съобщава за зачестяване на случаите от CDAD в Канада и САЩ с по-тежко протичане, по-висока смъртност и повече усложнения [3,6]. При тях е установен като причинител високовирулентен щам *C. difficile*, продуциращ по-високи количества токсин, резистентен на хинолонови препарати и отнасящ се към определен PCR риботип O27, токсинотип III и PFGE NAP1 тип [9]. Случаи на CDAD, причинени от този нов, високовирулентен щам *C. difficile* PCR риботип O27 са докладвани в Белгия, Германия, Финландия, Франция, Ирландия, Люксембург, Холандия, Швейцария и Обединеното Кралство (Англия, Уелс и Северна Ирландия), доказани са, също така и в Австрия, Дания, Унгария, Норвегия, Полша, Испания и Шотландия [10].

Взривовете от тази инфекция са много трудни за овладяване. Опитът от Канада показва, че възможностите за успех се увеличават, ако се комбинират мерките за контрол на инфекциите с оптимизиране предписването на антибиотици [5,7].

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА *C. DIFFICILE* – АСОЦИИРАНАТА БОЛЕСТ (CDAD) ?

Това са заболявания, в резултат на инфекция с *C. difficile:*

– псевдомембранозен колит (PMC)
– токсичен мегаколон
– перфорация на колона
– сепсис
– случаи на смърт

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗА СЛУЧАЙ НА CDAD. Потвърден случай на CDAD е пациент на възраст 2 и повече години, за който могат да бъдат при-

ложени 2 и повече от следните критерии:

- Диарийни изпражнения или токсичен мегаколон с положителен резултат от лабораторно изследване за *C. difficile* токсин А (TcdA) и/или токсин В (TcdB) в изпражненията; също така, доказване на токсино-продуциращ щам *C. difficile* в изпражненията посредством културелно или друг вид изследване;
- Псевдомембранозен колит (PMC), доказан ендоскопски;
- Хистопатологични доказателства за *C. difficile* инфекция (с или без диария) в биопсичен материал, получен посредством ендоскопия, интраоперативно при колектомия или аутопсионен материал [10].

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА *C. DIFFICILE?*

- Бактерий, който нормално обитава чревния тракт;
- Открива се в чревния тракт на малка част от популацията здрави индивиди;
- Среща се в чревния тракт на бебета и деца, но рядко създава проблеми при тях;
- Грам-положителни едри пръчици;
- Образуват субтерминални спори и в тази форма преживяват 6 месеца в околната среда, извън организма. Спорите са устойчиви на топлина и химични дезинфектанти;
- Облигатни анаероби са;
- Само токсигенните щамове причиняват заболяване;
- Необходимо е да се докажат и двата токсина А и В на причинителя.

КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА
***C. DIFFICILE* ИНФЕКЦИЯТА ?**

C. difficile продуцира токсини, които предизвикват възпаление на чревния тракт.

Диапазонът от симптоми, вариращи при различните пациенти включва:

- Диария
- Коремна болка
- Повръщане
- Псевдомембраносен колит
- Дехидратация

Роля за вирулентността имат:

1. Ентеротоксин – токсин А; кодира се от ген tcdA; нарушава адхезията на клетките от мукозата към базалната мембрана, увреждa върхчетата на вилите, предизвиква химиотаксис; свързан е с отделяне на цитокини: води до:

- свръхсекреция на течности;
- хеморагична некроза.

2. Ентеротоксин – токсин В; кодира се от ген tcdB; цитотоксин, който предизвиква клетъчна апоптоза; води до:

- деполимеризация на актина със загуба на клетъчния цитоскелет;
- токсин А и В индуцират продукцията на интерлевкин 8 от моноцитите и макрофагите, с последваща тъканна инфилтрация с неутрофили.

3. Бинарен токсин; кодира се от ген tcdA (ензимен компонент) и tcdB (свързващ компонент). **Бинарният токсин е наличен в хипервирулентния риботип 027**. При него има следните особености: ген за бинарен токсин tcdB и делеция в tcdC; липса на регулация и продукция на токсин А 16 пъти повече, а на токсин В – 23 пъти повече от класическия тип; резистентен е към флуорохинолони.

Щамовете *C. difficile* могат да бъдат:

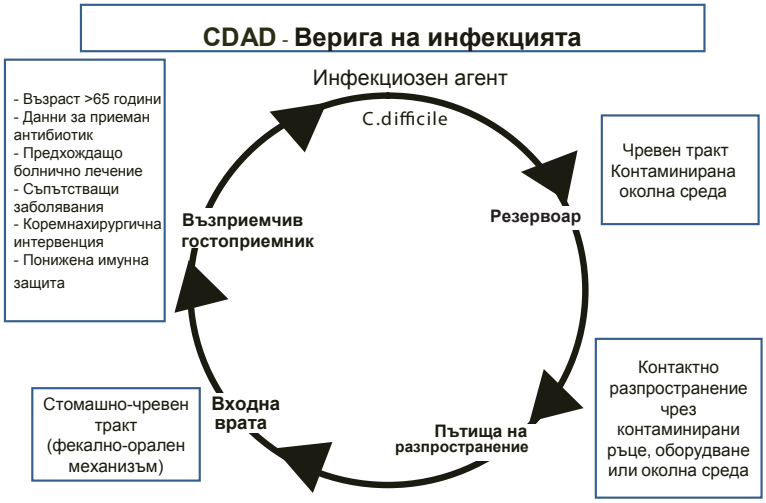
- токсин А и токсин В (+);
- токсин А и токсин В (–);
- токсин А (–) и токсин В (+).

4. Адхезин, хиалуронидаза;

5. Спори.

КАК СЕ РАЗПРОСТРАНЯВА?

- *Clostridium difficile* се открива във фецес
- Спорите съществуват във външната среда, заобикаляща пациента: болничните легла, тоалетна, канал, тоалетна чиния, подлоги, миялно-дезинфекционна машина за подлоги, под и др.
- Спорите на *C. difficile* се предават на пациента главно чрез ръцете на медицинския персонал, контаминирани при контакт с повърхности , както и с контаминирани оборудване или предмети от околната среда.



КАКВО ТРЯБВА ДА ПРЕДПРИЕМЕМ, АКО ИМАМЕ ПАЦИЕНТ С C. DIFFICILE **ИНФЕКЦИЯ**?

За да се постави диагноза *C. difficile* **инфекция, при наличие на съответната симптоматика,** е необходимо да се извърши:

– тест за доказване на *C. difficile* токсин във фекална проба: изпращане на проба от диаричните изпражнения в микробиологична лаборатория; културелно изследване в специализирана/ референтна лаборатория на проба фецес;

– хистопатологично изследване на биопсичен или аутопсионен материал.

Не се прави „тест за излекуване", за да се провери дали пробата за *C. difficile* токсин е негативна след лечението.

Лабораторни тестове за доказване на *C. difficile*-асоциирана болест:

1. Културелно изследване за изолиране на *C. difficile*: най-чувствителен, но и най-често свързан с фалшиво-положителен резултат и неточна диагноза, поради наличието на нетоксигенни щамове; изисква се, също така, подходяща хранителна среда и условия за анаеробно култивиране в лабораторията; резултатът се получава в рамките на 48-96 часа;
2. Доказване на антигени на *C. difficile*: съществува бърз тест (< 1 час) за доказване на *C. difficile* антиген посредством латекс-аглутинационен или имунохроматографски метод; те трябва да се комбинират с тест за доказване на токсин за верифициране на диагнозата;
3. Тестове за доказване на токсин на *C. difficile*:

– Имуно-ензимен метод: доказва токсин А, токсин В, или и двата; резултатът се получава в същия ден, но е по-слабо чувствителен от цитотоксичния тест на клетъчни култури;

– Цитотоксичният тест на клетъчни култури доказва само токсин В; тестът изисква специфична експертиза, скъп е и резултатът се получава за 24-48 часа; характеризира се със специфичност и чувствителност.

Токсинът на *C. difficile* е много нестабилен – може да се разгради на стайна температура и е възможно да не бъде доказан в рамките на 2 часа, след вземане на пробата фецес; фалшиво-отрицателни резултати се получават, когато пробите не са тествани веднага или са съхранявани замразени, преди извършване на теста.

КАК МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРЕДОТВРАТЕНА ИЛИ ОГРАНИЧЕНА ИНФЕКЦИЯТА С *C. DIFFICILE* **В ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ?**

- **Разумна употреба на антибиотици и изграждане на антибиотична политика;**
- **Превенция и контрол на инфекцията**.

Необходимо е освен строго съблюдаване на всички елементи на стандартните предпазни мерки да се предприемат и следните изолационни мерки при обгрижване на пациент с *C. difficile* инфекция

1. Настаняване на пациента

– В самостоятелна стая-изолатор със собствен санитарен възел – ако има съмнение за *C. difficile* инфекция не изчаквайте положителен резултат от лабораторията!!!

– Ако няма самостоятелен санитарен възел-да се използва комод (стол с гърне) за индивидуално използване от пациента;

– Да се постави на вратата на изолатора указание, с което се изисква от лицата, които ще влизат да докладват на дежурния персонал преди влизане.

2. Лични предпазни средства

– Ръкавици и престилка за всички случаи на контакт с пациента или околната среда;

– Защита на лицето при риск от изпръскване с телесни течности (както при стандартни мерки).

3. *Хигиена на ръцете*

– Да не се използва алкохолен гел за ръце – не е ефективен срещу спорите;

– Измиване на ръцете със сапун и вода след отстраняване на ръкавиците – течащата вода отмива спорите от ръцете;

– Последваща дезинфекция с алкохол-съдържащ дезинфектант.

4. Средства за обгрижване на пациента

– Термометри, сфигмоманометри, стетоскопи, глюкомер и др.: да се използват индивидуално за пациента;

– Доколкото е възможно да се използват средства за еднократна употреба;

– Документацията на пациента (ИЗ) да не се внася в стаята му;

– В стаята да се внасят само най-необходимото оборудване и средства. Не се запасявайте, тъй като неизползваните запаси ще трябва да се изхвърлят .

5. Почистване и дезинфекция на оборудването – почиствайте и дезинфекцирайте преди друг пациент или според правилата на производителя; изисква се въвеждане на стратегия за почистване и дезинфекция на болничната среда; да се спазват инструкциите на производителя за дезинфекция на ендоскопи и други средства.

А. Подлоги

– Да се използва миялно-дезинфекционна машина за деконтаминация на подлогите;

– Поставяйте подлогата и съдържимото директно в машината;

– Подлогата трябва да изглежда видимо чиста след изваждане от машината;

– Машината трябва да отговаря на определен стандарт и регулярен сервиз;

– При липса на миялно-дезинфекционна машина, да се използва дезинфектант със спороцидни свойства при обработка на подлогите.

Б. Околна среда на пациента

Ежедневно:

– Пълно почистване на околната среда и средствата за обгрижване на пациента Всеки ден с неутрален детергент и дезинфекция със спороциден дезинфектант; да се използват регистрирани хипохлорит-базирани средства; дезинфектантите на алкохолна основа не са ефективни срещу *C. difficile* и не следва да се прилагат за повърхности;

– Да се обработват със специално внимание често докосваните места и оборудване в непосредствена близост на пациента.

Незабавно:

– Специално внимание трябва да се отдели на почистване и дезинфекция на обектите, които ще бъдат контаминирани с фецес, напр. долната повърхност и местата в контакт с ръцете на комода;

– Замърсяването с фецес на околната среда трябва незабавно да се почисти и дезинфекцира.

В. При изписване или трансфер на пациента

– Трябва да се извърши почистване и дезинфекция на околната среда;

– Преди да започне почистване и дезинфекция на околната среда, всички завеси, на душ или пердета от прозорци, трябва да се свалят и изпратят за пране;

– Всички средства за еднократна употреба, вкл. хартиени кърпи за ръце и тоалетна хартия да бъдат отстранени;

– Всички стерилни и нестерилни средства от околната среда на пациента да бъдат отстранени.

Г. Замърсено болнично бельо – както при стандартните предпазни мерки да се постави внимателно във водонепропусклив плик и едва след това в торба за пране, означена ясно с етикет, цветен код или друг способ преди транспортиране към пералня за изпиране на контаминирани чаршафи.

Д. Може ли да придвижваме или премества пациента?

– Придвижването и транспортът на пациент с *C. difficile* инфекция, поставен в изолация, трябва да бъде ограничено, само по специални причини;

– Провеждането на „тест за излекуване" след лечение на *C. difficile* инфекция не се препоръчва и не се изисква преди трансфер на пациента, ако той няма диария;

– Ако придвижването и транспортът са наложителни, трябва да осигурим предпазни мерки, за да е минимален рискът от заразяване на други пациенти или контаминиране на среда и оборудване.

Когато трансферът е спешен:

– Информирайте персонала, свързан с транспортирането (напр. портиер, персонала на спешно отделение) и приемащото отделение/болница за необходимостта от изолацион ни мерки;

– Свалете контаминираните престилки, ръкавици, изхвърлете и извършете процедурата по хигиена на ръцете преди транспортиране на пациента;

– Поставете престилка и ръкавици преди осъществяване процедурата по трансфера;

– Средствата, използвани при транспортирането, като носилка, легло, инвалидна количка, трябва да бъдат почистени и дезинфекцирани незабавно след използването им, преди използване за друг пациент.

Когато трансферът не е спешен:

Приемащото лечебно заведение трябва да приеме пациента, лекуван за *C. difficile* инфекция само:

– ако пациентът не е имал диария поне 48 часа и

– има оформени или нормални за самия пациент изпражнения.

Колко дълго да продължат изолационните мерки?

– Когато пациентът не е имал диария в последните 48 часа и има оформени или нормални за самия пациент изпражнения, изолационните мерки могат да бъдат прекратени;

Стандартните предпазни мерки, обаче, трябва да продължат.

Книгопис

1. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States. *J Infect Dis* 2004, **189:**1585–1589.
2. Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, Petit JC: Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, **28**:131-139.
3. Dubberke ER, Wertheimer AI: Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, **30**:57-66.
4. Elixhauser A, Jhung M: *Clostridium difficile*-associated disease in US hospitals, 1993-2005. *HCUP statistical brief No. 50,* April 2008. US Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
5. Gravel D, M Gardam, G.Taylor et al. Infection control practices related to Clostridium difficile infection in acute care hospitals in Canada 2009 Feb;37(1):9-14
6. Huang H, Weintraub A, Fang H, Nord CE. Antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents* 2009, **34**:516-22.
7. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12** Suppl 6:2-18.
8. McDonald C. *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. *Infect Control and Epidemiol* 2005, **26**:672-675.
9. Marsden G, I Davis, V Wright et al. Array comparative hybridization reveals a high degree of similarity between UK and Europe clinical isolates of hypervirulent *C.difficile*. *BNC Genomics* 2010;**11**: 389.
10.Update of *Clostridium difficile* due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Eurosurveillance, 31 July 2008;**13** (31):11. Available online:http://www.cdc.gov/Cdiff_prevent.html.

Вирусни хепатити A-E: етиология и специфична диагностика

П. Теохаров*

Национален център по заразни и паразитни болести – София

Key words:
viral hepatitis, hepatitis viruses A-E, specifc diagnosis

Ключови думи:
вирусен хепатит, хепатитни вируси A-E, специфична диагностика

VIRAL HEPATITIS A-E: ETIOLOGY AND SPECIFIC DIAGNOSIS

P. Teoharov
National Reference Laboratory of Viral Hepatitis, National Centre of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

Summary. The five hepatotropic viruses with clinical significance in the countries throughout the world are as follows: hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis D virus (HDV), and hepatitis E virus (HEV). Despite of similar clinical presentation these widespread viral pathogens differ substantially in their taxonomic, immunologic and epidemiologic characteristics, and the respective measures required to control and prevent their transmission vary greatly. Aiming at elucidation of current methods for specific diagnosis of viral hepatitis A, B, C, D and E a short review of laboratory tests and their interpretation is presented. The dynamics of different serologic markers during the course of infection and/or vaccination is outlined. The importance of routine and molecular methods (mostly PCR) for the early diagnosis of patients and especially for the purposes of surveillance and epidemiologic investigation (tracing of sources and routes of infection) of nosocomial hepatitis B and C is also discussed.

Пет хепатотропни вируса причиняват вирусен хепатит и те са обозначени с първите букви от латинската азбука, както следва: хепатитен А вирус (HAV), хепатитен В вирус (HBV), хепатитен С вирус (HCV), хепатитен D вирус (HDV) и хепатитен Е вирус (HEV). Те са представители на различни вирусни семейства. Освен тях и други вируси, като цитомегаловирус (CMV) и Епщайн-Бар (EBV), макар и значително по–рядко, могат да предизвикат вирусен хепатит наред с основното заболяване, което причиняват. След 1995 г. са описани други вируси като хепатитен G вирус (HGV), TTV вирус, SEN вируси и NV-F агент, но тяхната патогенност за хората не е доказана и те не могат да се причислят към горепосочената група. Обсъжда се значението на рутинните и молекулярни методи (PCR) за ранната диагностика на пациентите, както и за надзора при вътреболничното разпространение на хепатит В и С.

Предаване от пациент на пациент на вирусен хепатит А, В и С се установява в условията на здравната практика, както в развиващите се, така и в индустриализираните държави. В тези случаи предаването се осъществява чрез индиректен контакт, в резултат от неспазване на стандартните предпазни мерки при грижите за пациента и почти винаги се касае за нозокомиално разпространение на инфекцията, което е могло да бъде предотвратено [1, 32].

*Email: teoharov.pavel@gmail.com

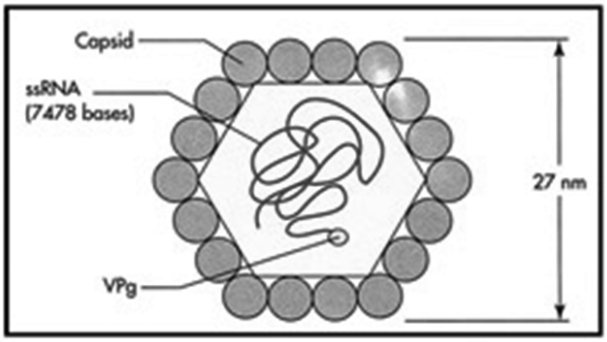
В световен мащаб експозицията, свързана със здравните грижи, води до голям брой нови случаи на HBV и HCV инфекция. Според статистическите данни правилното приложение на правилата за безопасна инжекционна практика при честите и не винаги обосновани терапевтични процедури може да спести над 21 млн случаи на HBV инфекция и около 2 млн случаи на HCV инфекция ежегодно. Показателни са литературните данни за проучването на един голям взрив от HBV и HCV инфекция, възникнал в педиатрично онкологично отделение, както и в урологично отделение, при които се установява, че вътреболничното предаване на инфекцията се дължи на системни пропуски: неспазване на правилата за хигиена на ръцете и смяна на ръкавиците, както и употреба на многодозови флакони с физиологичен разтвор за промиване на интравенозните канюли и приготвяне на парентерални инфузии [1,2,32].

Етиология на вирусните хепатити A-E

Петте хепатотропни вируса HAV, HBV, HDV, HCV, HEV са представители на пет различни вирусни семейства, като основно свързващо звено е техният тропизъм към черния дроб на човека, както и сходната, а в редица случаи и почти еднаква, клинична симптоматика, съобразно вида на инфекциозния процес (остър или хроничен).

Хепатитният А вирус е визуализиран едва през 1973 г. чрез електронна микроскопия, но още през 40-те години на XX-ти век е въведен терминът хепатит А, за да се характеризира описваният дотогава „инфекциозен" хепатит за разлика от хепатит В, отнасящ се за т.нар. „серумен" хепатит. Открояват се два начина на разпространение на тези вируси в човешката популация: парентерален за хепатит В и ентерален за хепатит А.

Хепатитният А вирус, съобразно генома, морфологията и молекулярната структура, е класифициран в семейство Picornaviridae, първоначално в рода Enterovirus, а впоследствие като отделен род Hepatovirus [11,12]. Независимо от редица сходни характеристики на HAV с останалите членове на семейство Picornaviridae, той се различава предимно по своите физико-химични и антигенни свойства, както и с по-слабата си възможност за размножаване в клетъчни култури. Хепатитният А вирус има сферична форма с диаметър 27-28 nm (Фиг.1). Вирионът се формира от три протеина, като вирусната популация се представя както от пълни, така и от празни (без РНК) частици. Имунодоминантните, неутрализиращи епитопи се намират на повърхността на вируса, предимно на структурните протеини VP1 и VP3. Геномът на HAV се състои от едноверижна, линейна молекула РНК с големина 7.5 kb.Той се разделя на три части: некодиращ участък, обхващащ около 10% от генома, участък, кодиращ вирусните протеини, разделен на три и къс, некодиращ участък. Въпреки, че дължината на геномните участъци е подобна на тази при ентеровирусите, подреждането на нуклеотидните последователности при HAV се различава значително от тях [19,27,34]. Хепатит А вирусната инфекция е доброкачествена и в преобладаващия брой случаи, независимо от тежестта на клиничната картина, завършва с оздравяване [3,4].



Фиг.1. Схематична структура на HAV

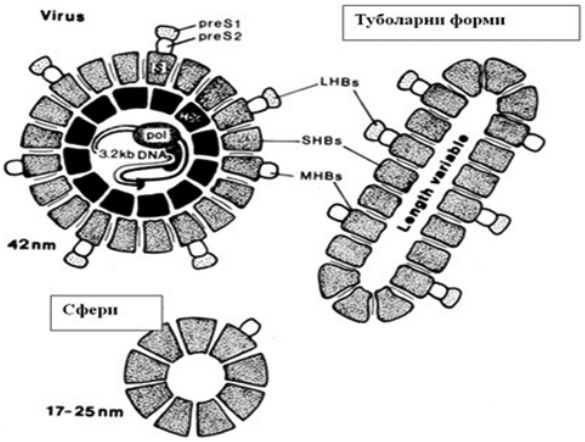
Хепатитният В вирус се обособява като отделен инфекциозен агент с откриването от Блумберг и кол. на т.нар. Австралийски антиген през 1965 г., който представлява повърхностната му обвивка. Малко по-късно е идентифициран целият вирион с големина 42 nm, наречен още частица на Дейн, по името на своя откривател.

Зрелият вирион на HBV е с големина 40-42 nm и се състои от липопротеинова обвивка и ядро (нуклеокапсид), съдържащо вирусната ДНК (Фиг. 2) [9,14]. Геномът на HBV представлява двойно верижна ДНК с големина 3.2 kb [22,40].

Има четири гена (S,C,P и X), кодиращи структурните и неструктурни белтъци на вируса. **Основна съставна част на обвивката на вируса е повърхностният антиген (HBsAg),** кодиран от S гена, който има три кодиращи региона – S, pre S1 и pre S2. Всеки участък от гена кодира протеини, съществуващи в гликозилирана и негликозилирана форма. И трите протеина – голям, среден и малък (L, M и S), участват във формирането на обвивката на вируса в различно съотношение, съобразно зрелостта на вирусната частичка [5,6]. **Нуклеокапсидът се формира от 180 копия на протеина HBcAg,** кодиран от C гена на HBV ДНК. Той представлява сферична структура с големина 27 nm, съдържаща вирусната ДНК. Същият ген кодира от pre-C участъка си **протеин, наречен HBe антиген (HBeAg),** който въпреки че е сходен по аминокиселинен състав с HBcAg, **не участва във формирането на вириона, но се открива при активна вирусна репликация.** Останалите два гена (P и X) от HBV ДНК кодират протеини, които не участват във формирането на вириона (неструктурни белтъци), като единият – Pol, има ензимна функция (полимеразна активност), а другият – X протеин, има регулаторна функция при вирусното размножение [15,17,25].

Характерно за HBV инфекцията е наличието в кръвта, както на зрели вириони, така и на голям брой субвирусни частици с диаметър около 20 nm, които могат да формират сферични и тубуларни образувания, съставени само от HBsAg без нуклеокапсид [9,14]. Субвирусните частици са в съотношение 103-106 към един вирион.

Проучване на общата популация от цялата страна, проведено през 1999-2001г. за определяне разпространението на хепатит B вирусната инфекция в България, показва чрез тестиране на няколко вирусни маркера, че населението е засегнато средно в 3.8% при определяне на HBsAg като основен маркер на HBV и в 28% – при определяне на anti-HBc и anti-HBs антитела като маркери за минала инфекция, приключила с оздравяване [30].



Фиг. 2. Схематична структура на HBV

Откриването на двата основни хепатотропни вируса, HAV и HBV, отговорни за над половината от случаите на вирусен хепатит у нас и по света, е последвано от идентифициране на още три вирусни агента, попадащи в категорията на причинителите на не-A, не-B вирусни хепатити. Такъв се явява хепатитният D вирус, открит през 1977 г. Той е дефектен вирус, изискващ наличие на HBV, за да може да се осъществи продуктивна инфекция. Поради малкия размер на РНК, състояща се от 1700 нуклеотида, вирусът е в състояние да кодира само един антиген в две форми. За да се осъществи ефективна инфекция в човешкия организъм е необходим повърхностния антиген (HBsAg) на HBV, за да се формира цялостният вирион на хепатитния D вирус с големина 36 nm. **Следователно са възможни две форми на инфекция: едновременно заразяване с двата вируса – коинфекция и заразяване на фона на съществуваща хронична хепатит B вирусна инфекция – суперинфекция** [7].

Хепатит C вирус. Третият хепатотропен вирус, предаван по парентерален начин и отговорен за преобладаващия брой случаи на не-A, не-B вирусен хепатит, е открит през 1989 г. и е наречен хепатит C вирус (Фиг.3). Идентифициран е целият вирусен геном, който по своята организация е напълно сходен с тази на РНК генома при сем. Flaviviridae. Той кодира структурните проте-

ини, формиращи ядрото и обвивката на вируса, както и пет неструктурни протеина с различни функции, включително и полимеразна активност. Геномът на вируса показва значителна вариабилност с наличието на 6 различни генотипа и многобройни субгенотипове. **Някои от генотиповете са разпространени по целия свят, докато други са характерни само за определени региони.** Освен това, инфекцията се характеризира с голяма честота на мутациите в инфектирания индивид, както поради начина на репликация на вирусната РНК, така и под влияние на имунната преса, най-вече от страна на хуморалния имунитет. Някои първоначални твърдения за различна патогенност на отделните генотипове не се оправдаха, **но има достатъчно данни за различия в ефективността на лечението на HCV в зависимост от генотипа** [22.36,38]. Хепатит С вирусната инфекция е разпространена средно при 1.3 % от населението на страната [30].

Фиг. 3. Схематична структура на HCV

Петият хепатотропен вирус е хепатитния Е вирус (HEV); заедно с HAV те формират групата на ентерално предаваните вирусни хепатити. Еднаквият механизъм на предаване на инфекциите, причинени от тези два вируса, обуславя разпространението им в почти равни пропорции в някои обширни региони от земното кълбо като Централна Америка, Екваториална Африка и Югоизточна Азия. **Извън тези региони, обаче, включително и в България, хепатит Е вирусната инфекция се среща рядко, има ограничено разпространение и се представя само като спорадични случаи с предимно субклинично протичане.** Хепатитният Е вирус е необлечен, със сферична форма и големина 30–40 nm.

Вирионът съдържа РНК геном с позитивна полярност и 7.5 КВ дължина. Кодират се три протеина – неструктурен с ензимна функция, протеин, формиращ вирусния капсид и трети най-малък протеин с още неизяснена функция. На базата на генетичен анализ на вирусни изолати от целия свят са обособени 4 основни генотипа и 24 субтипа. **Независимо от генотипното разнообразие, данните говорят за наличие само на един серотип** [10,43].

Специфична лабораторна диагностика на вирусните хепатити А–Е

Острите вирусни хепатити трудно могат да бъдат диференцирани, изследвайки само неспецифичните маркери, характерни за възпалителен процес и клетъчно увреждане на черния дроб. **В България три от петте хепатотропни вируса са основните етиологични агенти на острите вирусни инфекции на черния дроб – HAV, HBV и HCV.** Отличителна черта на острата хепатит С вирусна инфекция обаче е, че клинически проявените случаи са около 20 %.

Съществуват разнообразни диагностични методи за откриване на хепатотропните вируси, но най-масово се прилага имуноензимният метод за откриване както на директни (антигени), така и на индиректни (антитела) вирусни маркери в кръвта. Молекулярно-биологичните методи за диагностика, преди всичко за амплификация на вирусния геном, също намират приложение [13]. И двата вида методи се използват, както за диагноза (откриване и проследяване на случаите), така и за целите на надзора и епидемиологичното проучване – установяване на източника и пътищата на предаване при епидемични взривове в болнични условия и в обществото [2].

Основният специфичен серологичен маркер на хепатит А вирусна инфекция, независимо от това дали е клинически проявена или не, са антителата срещу вируса от класа IgM (anti-HAV

IgM). Те се появяват заедно с първите клинични симптоми, в края на инкубационния период (средно 30 дни след заразяването), достигайки бързо пикова стойност, която се задържа за период от около 2-3 месеца [8,18,23]. В преобладаващия брой случаи anti-HAV IgM изчезват след шестия месец. Антителата срещу HAV от класа IgG (anti-HAV IgG) достигат максимално равнище малко след това на ранните антитела, като практически ги заместват напълно след шестия месец от началото на заболяването [33,37].

Основен диагностичен маркер на острата HBV инфекция е повърхностният антиген на вируса (HBsAg), който се явява в кръвта още по време на инкубационния период и заедно с вирусната ДНК, откривана в серума, са първите директни маркери [15]. Следващият маркер е „е" антигенът на HBV (HBeAg), който без да участва във формирането на вириона се открива при активно вирусно размножаване. **Задържането на HBsAg и HBV ДНК за повече от 6 месеца е показател за хронифициране на HBV инфекция** [24,45]. Останалите маркери на HBV са индиректни и представляват имунния отговор на организма срещу отделните белтъчни компоненти на HBV. **Характерен маркер на острата HBV инфекция са антителата срещу ядрения антиген на вируса от класа IgM (anti-HBc IgM).** Появата им съпровожда първите клинични симптоми, като до 6 месеца от началото на инфекцията те намаляват до неоткриваемо равнище. Малко след тях, в острата фаза на заболяването могат да бъдат открити и антитела срещу същия антиген от класа IgG (anti-HBc IgG), които след 6-ия месец напълно заместват ранните антитела [28,29,35]. Освен в острата фаза на инфекцията, те се откриват при евентуално възникнала хронична инфекция, както и след оздравяването. **Anti-HBc IgG се задържат за дълъг период от време и са маркер за осъществена в миналото клинично проявена или субклинична форма на инфекция, дори при липса на останалите маркери** [16,21]. При благоприятно приключила HBV инфекция, още по време на острата фаза, синтезът на HBsAg рязко намалява и след период от 3 до 6 месеца се появяват неутрализиращи антитела (anti-HBsAg) срещу него. **Те представляват маркери на хуморалния имунитет и се откриват, както след преболедуването, така и след успешна ваксинация срещу HBV** (Табл. 1).

Табл.1. Серологични маркери на HBV и тяхното диагностично значение/интерпретация

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM/ IgG	HBeAg	Anti-HBe	Значение/ интерпретация
+	–	+ / +	+	–	Остра инфекция
+	–	– / +	– / +	+	Хронична инфекция
–	–	+ / +	–	–	Прозоречен период
–	+	– / +	–	+ /–	Имунитет след заболяване
–	+	– / –	–	–	Поствакcинален имунитет

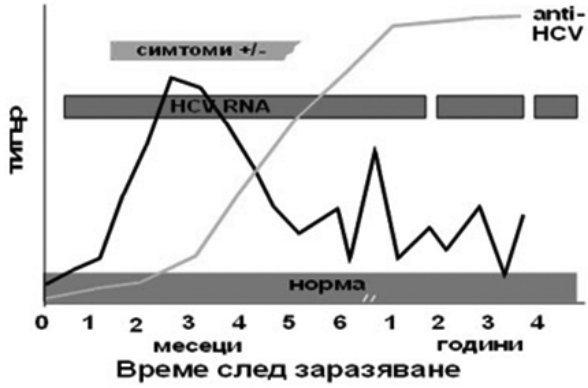
Най-често срещаната форма на хронична HBV инфекция в България е «неактивното носителство», което се характеризира с липса на симтоматика и наличие на HBsAg и anti-HBe антитела, стойности на HBV DNA < 100 000 IU/ml и нормални стойности на чернодробните ензими (ALT, AST). Прогнозата на тази хронична форма най-често е благоприятна [26].

Хепатит С вирусната инфекция относително рядко се представя с клинически проявена остра фаза, като при болшинството от случаите липсва симптоматика за период от няколко десетилетия (20–30) години.

Първият маркер на HCV е появата на неговата РНК в кръвта, около две седмици от началото на заразяването. Предвид естеството на заболяването (предимно субклинично протичане) и вида на използвания диагностичен метод (амплификация на вирусния геном) откриването на този маркер в ранната фаза на заболяването не намира широко приложение в диагностиката на хепатит С вирусната инфекция [41,42]. Само няколко дни след това (5–8 дни) с помощта на имуноензимния метод се установява наличието на хепатит С вирусните антигени. **Откриването на антитела срещу HCV (anti-HCV) е основен метод, претърпял съществен прогрес по отношение на чувствителност и специфичност** в годините след откриването на

вируса, като съществено беше съкратен (до 35-50 дни) прозоречния период между началото на инфекцията и откриването на anti-HCV антителата. Липсата на специфичен маркер за ранната фаза на HCV инфекцията, подобен на този при HBV, съществено затруднява нейното точно определяне.

Наличието на HCV РНК, тестирана с амплификацинни методи (най-често PCR), при липса на anti-HCV при имунокомпетентни лица 10-14 дена след заразяването, с последваща поява на антитела, е най-съществената параклинична характеристика на острата HCV инфекция. Установената сероконверсия на anti-HCV антителата за период от 2-3 месеца след заразяването, също е характеристика на остра HCV инфекция, особено при наличие на анамнестични данни за рискови фактори за това заболяване. Изчезването на HCV РНК скоро след първоначалната инфекция (за 2-3 месеца) е основен индикатор за оздравяване, като антителата срещу вируса остават все още във високи титри [31,32]. **Наличието на вирусна РНК, откривана с амплификационни методи (предимно с PCR) за период, по-голям от 6 месеца, често без клинична симптоматика, е показател за преминаването към хронична фаза на инфекцията** (Фиг. 4) [38].



Фиг. 4. Серологичен профил при HCV инфекция с хронифициране

При острата хепатит D вирусна инфекция най-широко приложение има откриването на anti-HDV антитела в серума на инфектираното лице. Антителата от клас IgM не са строго специфични за острата фаза, затова имайки предвид естеството на HDV (дефектен вирус, изискващ наличие на HBV) маркерът за ранна HBV инфекция (anti-HBc IgM) в случаите на ко-инфекция или суперинфекция дава информация и за фазата на HDV инфекция. Наличието на anti-HDV от класа IgG се открива малко по-късно (до 2 седмици) след маркерите за остра HBV инфекция, като при оздравяване тези антитела намаляват и в някои случаи могат да изчезнат напълно. Хепатит D антигенът (HDAg) също може да бъде открит в серума на болния, като неговото наличие не е задължително. Заразяване с HDV на фона на съществуващ хроничен хепатит тип B (суперинфекция), в почти всички случаи води и до хронична HDV инфекция с наличие на HDV RNA [39].

Хепатит E вирусната инфекция е рядко срещана в България, като в основата на нейната лабораторна диагностика стои откриването на индиректните специфични маркери – антитела от класовете IgM, IgG (anti-HEV IgM и anti-HAV IgG). Клинически тя е трудно различима от другите остри заболявания, причинени от хепатотропни вируси. Определянето на HEV RNA се извършва главно за изследователски цели [44].

Книгопис

1. AL Panlilio, IT Williams, DM Cardo. Hepatitis viruses. In: CG Mayhall ed., Hospital epidemiology and infection control. 3rd ed.,2004 Lippincott Williams & Wilkins; 744-754.
2. Viral Hepatitis. In: J Chin ed., Control of communicable diseases Manual, 2000;238-257.
3. Bloch A, Stramer S, Smith D et al. Recovery of hepatitis A virus from a water supply responsible for a common source outbreak of hep. A. *Am J Pubblic health*. 1990, **80:**428-30.
4. BrussV,Ganem D. The role of envelope proteins in hepatitis B virus assembly. *Proc Natl.Acad. Sci.USA* 1991,**88**:1059-1063.
5. BarkerLF, MaynardJE,Purcell RH, Hepatitis B virus in fection In chimpanzees: titratin of subtypes. *J Infect. Dis* 1975;**132**:451-458.
6. Bonino F, K H Heerman, M Rizzetto. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived ebvelope. *J Virol* 1986, **58**:945-950.
7. Dvemeyer W, Wielaard F, Jvan van der Veen. A new principle for the detection of specific IgM antibodies applied in ELISA for hep. *J Med Virol* 1979, 425-32.
8. Dane DS, Cameron CH, BriggsM.Virus-like particles in the serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;**1**: 695-698.
9. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev.Med.Virol* 2003;**13**:145-154.
10. Feinstone S, Kapikian A and Purcaell R. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of virus like particle associated with acute illness. *Science* 1973, **182**:1026-28.
11. Franki R, Fauguet C, Knudson D. Classification of nomenclature of viruses. *Arh. Virol* 1991; suppl 2: 320-26.
12. Galli C, Orlandini E, Penso L et al.What Is the role of serology for the study of chronic hep B virus infection in the age of molecular biology? *J Med Vir* 2008 Jun; **80** (6): 974-9.
13. Ganem D, SchneiderRJ. Hepadnaviridae: the virus and their replication.In : Knipe DM,HowleyPM,eds.Fields Virology,4thed. Vol2 Philadelphia: Lippincott Wiliams&Wilkins, 2001:2923-69.
14. Han Y, Tang Q, Zhu W et al .Clinical , biochemical, immunological and virological profiles and differantial diagnosis between, patients with acute hep. B and chronic hep. B with acute flare. *J Gastroenterol.Hepatol* 2008 Nov; **23** (11):1728-33.
15. Hayashi J, Kashiwagi S, Noguchi A at al. Prevalence of IgM anti-HBc among HBsAg carriers in Okinawa, Japan. *Gastroenterology Jpn*. 1990 Feb **25** (1):36-40.
16. H Okamoto,Yotsumoyo S, Akane Y et al. Hepatitis B virus with pre-core defects prevail in persistently infected hosts. *J Virol* 1990;**64**:1298-1303.
17. Harita R, Hoshino Y, Saki H. at al Patients with hepatitis A with negative IgM-HA antibody at early stages. *Am J Gastroenterogy* 1995, **90**:1168-69.
18. Hollinger FJ. Ticehurst.1996 Hepatitis A virus p735-782, Filds Virology 3th ed Philadelphia,pa.
19. Hwang SJ, Lee SD, Lu RH et al. Hepatitis C viral genotype influences the clinical outcome of patients with acute posttransfusion hepatitis C. *J Med Virol* 2001; **65**: 505–509.
20. Kao JH, Chen PJ, Lai MY; Acute exacerbations of chronic hep. B are rarely associated with superinfection of hepatitis B virus. *Hepatology*.2001 Oct; **34** (1):817-23.
21. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical and immunological types of infection.*JAMA*1967; **200**:365-373.
22. Lemon S, C Brown, D Brooks, et al. Specfic IgM response to HAV determined by RIA. *Infect. Immun* 1980;**28**: 927-936.
23. Lee HC. Acute liver failure relates to hepatitis B virus. *Hepatol. Res.* 2008 Nov **38**: S9-13.
24. Lutwick L, Robinson WS, The virus of hepatitis, type B. *N Engl.J Med* 1976;**295**:1168-1175.
25. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V et al. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative PCR assay in patients with chronic hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B virus infection; *Am. J Gastroenterol* 2003 Oct; **98** (10):2261-7.
26. Melnick J. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992;**10**,S24-S26.
27. Niermaeijer P, Gips CH, HuizengaJR, Anti-HBc titers and anti-HBc IgM classes in acute, chronic and resolved hep B. *Hepatogastroenterology* 1980 Aug; **27** (4):271-274.
28. Nowicki MJ, Tong MJ, Nair PV. Detection of anti-HBcIgM following treatment in patients with chronic active hep. B infection. *Hepatology* 1984 Nov; **4** (6):1129-33.
29. Petrunov B, M Kojouharova, P Teoharov et al. EU Project Interreg II: Seroepidemiology study on hepatitis C and B viral Infection prevalence in Bulgaria and northern Greece. *Journal of Hepatology* 2002; **36** Suppl.No1:138-39.

30. Peters T, Mohr L, Scheiffele F et al. Antibodies and viremia in acute post-transfusion hepatitis C: A prospective study. *J Med Virol* 1990;**42**: 420 – 427.
31. Pekova L, P Teoharov, A Sakarev, Clinical course and outcome of a nosocomial outbreak of hepatitis C in a urology ward. *Journal of Hosp. Infection*, 2007;**67 (**1):86-91.
32. Provost J, O Ittenson, V Villarjos at al. A specific complement –fixation test for human hep.A. *Pro Soc Exp Biol Med* 1975;**148**:962-968.
33. Raymonds S Koff. Hepatitis A. *Lancet* 1998; **341**:1643-49.
34. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2006 Nov;**37** (3):206-12.
35. Robertson B, Myers, Howard C et al. Clasification, nomenclature,and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposal for standartization. *Arch.Virol* 1998;**143**: 2493-2503.
36. Sata M, Nakano N, Tanaka B, Analysis of serum hep. A virus antibody response in different courses of hep. A virus infection. *J Gastroenterolology* 1996;**31**: 812-817.
37. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; **36**: S35–S46.
38. Shattock A, M Morris,K Kinnane and C Fagan.The serology of delta hepatitis and the detection of IgM anti-HD by EIA using serum derived delta antigen. *J Virol.Methods* 1989; **23**: 233-240.
39. Tuttleman JS, Pourcalc, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavurus-infected cells. *Cell* 1986;**47**: 451-460.
40. Thimme R, Oldach D, Chang KM, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; **194**: 1395–1406.
41. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; **29**: 908-914.
42. Wang Y, H Zhang, R Ling. The complete seguencing of hepatitis E virus genotype 4 reveals an alternative strategy for translation of ORF 2 and 3. *J Gen Virol* 2000; **81**:1675-1686.
43. Yarbough P, W Tam, K Gabor et al. Assay development of diagnostic tests for hepatitis E, p.367-370 In K Nishioka, H Susuki and T Oda (ed)1996 Viral hepatitis and liver diseases. Springer-Verlag, Tokio, Japan.
44. Zavaglia C, Mondazzi L, Maggi G et al. Are alanine aminotrasferase, HBV DNA or IgM antibody to hepatitis B core antigen serum levels predictors of histological grading in chronic hepatitis B? *Liver* 1997 Apr; **17** (2):83-7.

Епидемиологична и екологична характеристика на причинителите на нозокомиални инфекции: Грам-положителни бактерии

Й. Митова*

Катедра по епидемиология, МУ – София

Key words:
nosocomial infections, opportunistic pathogen, Gram-positive aerobes

Ключови думи:
нозокомиални инфекции, условно-патогенни бактерии, Грам-положителни аероби

EPIDEMIOLOGICAL AND ECOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NOSOCOMIAL PATHOGENS: GRAM-POSITIVE BACTERIA

*Y. Mitova**

Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

Summary. Nosocomial infections are those that originate or occur in a hospital or hospital-like setting. Nosocomial infections are primarily caused by opportunists, particularly by: *Enterococcus* spp., *Escherichia coli, Pseudomonas* spp. *Staphylococcus aureus*. These pathogens also tend to become incorporated into the normal flora of hospital environment. The clinical status of the patient is important in the development of infection. Many hospitalized patients, such as leukemia patients or transplant patients, have profoundly impaired immunity due to both their disease and therapy. These patients are highly susceptible to infection, frequently with organisms that do not cause infection in normal persons. The pattern of nosocomial pathogens has changed gradually since the mid-1980s with Gram positive aerobes becoming the leading cause of infection. Pathogenic staphylococci are ubiquitous. They are carried, usually transiently, in the anterior nares of about 10-40 % of healthy adults. Rates are higher in hospital patients and personnel. MRSA isolates have become common, especially in hospitals. *S. epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci increasingly cause hospital-acquired bacteremia associated with intravascular catheters and other foreign bodies as a result of the biofilms they can form on these materials.

Увод

Човекът съществува в свят, богато населен с различни микроорганизми. Въпреки широкото разпространение на вирусните инфекции, бактериите остават най-често разпознаваемите причинители на инфекциозни заболявания. Бактериалните видове се подразделят на безусловно (облигатно) патогенни (причинители на класическите инфекциозни болести), условно-патогенни или потенциално патогенни и непатогенни за човека (нямат медицинско значение). В последните десетилетия особено място в разработките и проучванията в областта на медицинската наука по света заемат условно-патогенните бактерии. Това е свързано с водещото им значение и роля по отношение етиологията на нозокомиалните инфекции (НИ) [1].

На повърхността, разделяща външния свят от вътрешната среда на организма на човека концентрацията на микроорганизми е най-висо-

*Email: drmitova@mail.bg

ка и достига до 10^{5-6} колониеобразуващи единици (KFU)/g по кожата и повече от 10^{10-12} KFU/g по лигавицата на червата. Счита се, че сумарно биоценозата на човека е обитавана от 10^{14-15} микроорганизми, докато в същото време организмът на възрастен човек се състои от 10^{13} клетки или с други думи общото число на бактериите в биоценозата превишава броя на клетките на самия гостоприемник 10-100 пъти. [20,21]. В съвременните научни представи процесът на навлизане на ендогенни бактерии и/или техни фрагменти във вътрешната среда на макроорганизма е не само възможен, а се наблюдава много по-често, отколкото се е предполагало в близкото минало. Условно-патогенните бактерии следва да се разглеждат като по-прогресивна верига в еволюцията на микробния свят в сравнение с класическите патогени, тъй като, благодарение на тяхната относително ниска агресивност, в онтогенезата са намерени различни механизми на сътрудничество между микро- и макроорганизма, което им позволява да сформират екологични ниши по външните покривки на човешкото тяло – кожа и лигавици. Над 500 вида микроорганизми населяват тази микроекологична система в организма на човека, въпреки че най-вероятно не всички представители са идентифицирани и изучени [3]. Тясното взаимодействие с микрофлората не може да бъде индиферентно за организма – гостоприемник. Резидентните условно-патогенни бактерии, които като правило са част от нормалната флора на човека, при определени условия (оперативна интервенция, малигнени заболявания, имуносупресия и др.) стават причинители на гнойно-възпалителни заболявания [3,18,21].

Други видове условно-патогенни микроорганизми нормално живеят във външната среда. Те се размножават в тази среда или запазват своята жизнеспособност, докато намерят по-подходящи условия за развитие. Макроорганизмът се намира в непрекъснат контакт с тези микроорганизми. Те често попадат върху кожата, поглъщат се през устата, вдишват се с въздуха, но обикновено се задържат за кратко време. Въпреки, че са слабо патогенни, с ограничена инвазивност и агресивност, те могат да предизвикат тежки клинични форми на НИ при имунокомпрометирани индивиди, често с летален изход. Същевременно, тези бактерии притежават подчертано голяма устойчивост към антибиотици, поради което инфекциите, предизвикани от тях представляват не само диагностичен, а по-скоро сложен терапевтичен проблем. При сегашната тенденция е ясно, че ролята и значението на тези бактерии в нозокомиалната патология непрекъснато ще расте [3,18,21,25].

На таблица 1 са посочени микроорганизмите, които най-често съставляват нормалната микробна флора на човека [20,21].

Представители

Стафилококи. Стафилококите са широко разпространени в природата, главно по кожата и мукозите на човека и животните. Род *Staphylococcus* включва редица видове, подвидове и ековари, някои от които с предпочитани ниши на обитаване (човек, определени животни). Част от представителите са патогенни само за човека или само за определени животински видове, други са с широк кръг от хазяи. Характеризират се с голямо разнообразие на тяхната екология, епидемиология и епизоотология, фактори на вирулентност, стратегия на патогенетичните механизми, причинявани заболявания и пр. При човека са етиологични агенти на кожно-мукозни супуративни инфекции, септицемии, пневмонии, синдром на токсичния шок, хранителни интоксикации и пр. Те са много чести причинители на НИ, особено при имунологично увредени пациенти, болни с малигнени тумори, лица с трансплантати, интраваскуларни катетри, протезни клапи, при новородени и пр. Клиничните изолати често са резистентни към антимикробните лекарства. Много сложен терапевтичен проблем са метицилин-резистентните стафилококи, които получават нарастващо разпространение и значение по цял свят [2,3,4,5,16].

Стафилококите са убиквитери. Те се намират главно по кожата и мукозните мембрани на животните и птиците. Някои видове стафилококи имат предпочитани ниши на обитаване. S. *epidermidis* е основен обитател на човешката кожа като част от нормалната ѝ флора; той е резидентен също по мукозите на назофаринкса и в други области, съседни с различни отво-

ри по тялото. Големи популации от S. *capitis* се намират по главата на възрастния човек, главно скалпа и челото, където мастните жлези са многобройни и добре развити. *S. hominis* и *S. haemolyticus* са многобройни в области на кожата с голямо количество апокринни жлези, като аксилата и половите области. *S. auricularis* предпочита външния слухов канал *S. aureus* обитава най-често назалните мембрани, особено при възрастни. Той може да се изолира от носните секрети на 10 до 40 % от нехоспитализирани здрави лица и в 30 до 60 % – в болнични условия. В по-малка степен се установява също по перинеума, гастроинтестиналния и гениталния тракт. Носителството на стафилококи в гастроинтестиналния тракт на деца може да достигне 35-60 % според възрастта [3,13,20,22].

Източник на инфекцията е болният от стафилококова инфекция или здравият носител. Носителството се установява още в първите дни след раждането. Водещ механизъм на предаване на причинителите е въздушно-капковият – чрез вдишване на капчици или прах, съдържащи стафилококи. Бактериите контаминират също кожата и предметите на външната среда (бельо, играчки, медицински инструментариум, престилки на персонала и пр.) Този процес е особено интензивен при наличието на източник на инфекцията. Разпространяваните по този начин стафилококи персистират дълго време, тъй като са много издръжливи на изсушаване и вариации в температурата [3,18,21].

Стафилококовите заболявания могат да бъдат спорадични (в семейни условия) или спорадични и епидемични в болниците. Източник на инфекцията може да бъде болният човек или носителят, вкл. пациенти, медицинският и обслужващ персонал, посетители, придружители. Вътреболнични стафилококови инфекции се наблюдават в родилните отделения, хирургическите, детските, отделенията за активна терапия и реанимация и пр. [14]. Стафилококите причиняват разнообразни заболявания, от леки до много тежки инфекции с висок леталитет. Инфекциите имат клинична, патогенетична, епидемиологична и етиологична (видова, подвидова, ековарна) специфика.

До средата на XX век *S. aureus* е разглеждан като единствено важния стафилокок за човешката патология, отговорен за значителна част от заболяемостта и леталитета. Ролята му като нозокомиален патоген, предизвикващ тежки клинични форми, продължава да бъде огромна [1,3,9]. Успоредно с голямото значение на *S. aureus* като причинител на нозокомиални инфекции, значително се влоши ситуацията по отношение на неговата резистентност спрямо редица антибиотици. Резистентността на *S. aureus* спрямо метицилин, т.е. нечувствителност на причинителя спрямо т. нар. ефикасни спрямо стафилококи пенициликиназа-устойчиви пеницилини , представлява понастоящем сериозен проблем за клиничната практика [4,5,7].

Метицилин-резистентните *S. aureus* (MRSA) се отличават с особено висока епидемичност, причиняват висока заболяемост и смъртност, имат силно изразена лекарствена полирезистентност, проявяват хетерогенност на популацията и изискват определени условия за фенотипна експресия на резистентността [11,14,15,16].

Метицилин (оксацилин)-резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA, ORSA) са резистентни не само към всички β-лактамни антибиотици (пеницилини, цефалоспорини, карбапенеми), но проявяват по принцип и феномена на мултирезистентността, т.е. нечувствителност спрямо субстанции от повече класове антибиотици. По този начин възможностите за терапия на инфекции с MRSA се стесняват значително, а тези инфекции стават сигнификантен рисков фактор за засегнатите пациенти. Разпространението на наблюдаваните в момента, най-вече в Япония и САЩ, щамове на MRSA с допълнително намалена гликопептидна чувствителност (ванкомицин – интермедиерни/резистентни *S. aureus* – VISA/VRSA) би ограничило значително овладяването на инфекции с MRSA чрез отпадането на възможността за гликопептидна терапия. Инфекциите с MRSA представляват ескалиращ проблем на болничните заведения в световен мащаб. Освен страните с неовладяема ситуация по отношение на MRSA (между които Япония, САЩ, Испания, Италия, Франция, Англия), с дял от 20 до 60 % MRSA, следва да се подчертаят страни-

те, които в резултат на стриктни стратегии за контрол и превенция са ограничили до няколко процента заболяемостта от MRSA (Холандия, Скандинавски страни).

MRSA се предават преди всичко от назофарингеалната област на колонизирани/инфектирани пациенти. Особената ситуация в болничната хигиена по отношение появата на MRSA се характеризира с преобладаващо предаване на MRSA чрез ръцете на медицинския персонал, възможността от персистентност в продължение на месеци при назална колонизация респ. при инфекции с този причинител, както и високата му резистентност спрямо околната среда. Причинителят притежава висока устойчивост при изсушаване и топлина и може да преживее във външната среда (напр. престилки, въздух, повърхности на уреди, инструменти, принадлежности, болничен инвентар и т.н.) в продължение на месеци [15,19, 21,22,23].

Коагулазанегативни стафилококи (CNS). Все още епидемиологичната информация относно придобиването и разпространението на тези бактерии е твърде малка, въпреки използването на класическите и молекулярните методи за епидемиологично маркиране. Най-пълни са епидемиологичните проучвания при пациенти в сърдечната хирургия. Преди хирургическата интервенция само около 10 % от CNS, изолирани от кожата на пациентите, са имали маркери на антибиотична резистентност, характерни за нозокомиалните изолати (резистентност към гентамицин и метицилин). За разлика от тях, културите получени 7-10 дни след операцията, са били мултирезистентни в повече от две трети от случаите. Тези данни показват, че кожната флора на пациентите, постъпващи в болницата, съдържат предимно антибиотико-чувствителни CNS. След хоспитализирането тяхната кожна флора се променя с придобиване на антибиотично-резистентни изолати от болничния персонал или чрез селекция на резистентни бактерии от ендогенната флора, вследствие на системното антибиотично приложение. И в двата случая колонизираната кожа служи като огромен резервоар за десиминиране на CNS в болниците [3,15,19].

Дискутирането на патогенезата на CNS инфекциите означава преди всичко обсъждане на инфекциите, предавани чрез простетичните (протезните) устройства. Приема се, че простетичното устройство се контаминира чрез инокулиране на малък брой бактерии (от кожата на пациента при хирургичната рана) по време на имплантиране на устройството. Васкуларните катетри се контаминират, когато микробите получават достъп до устройството и кръвния ток чрез мигриране от кожната повърхност по хода на транскутанната част на катетъра. При краткотрайните катетри това става главно по хода на външната повърхност на катетъра. При дълготрайните катетри колонизацията на катетърния кран и миграцията през вътрешния лумен могат да бъдат от значение. Във всички случаи CNS след инокулацията се адхерират към простетичното устройство и пролиферират във връзка с чуждото тяло.

Кожата служи като главен резервоар на CNS. Установено е, че енергично предоперативно третиране с различни антисептици стерилизира „убежищата" на CNS в мастните жлези и апокринните отвори. Предоперативните антибиотици служат само за селектиране на резистентни популации. Тъй като тези инфекции се придобиват главно от ендогенната флора на пациента, използването на ламинирани устройства и облекла предпазват само отчасти от контаминирането на простетичните устройства [3,8,16,27].

Основните специфични инфекции, които се причиняват от CNS са септикемиите, ендокардитът, интраваскуларните катетър-асоциирани инфекции, уроинфекции, хирургични раневи инфекции, остеомиелит, инфекции при шънт в централната нервна система, инфекции при ставни протези, инфекции при катетри за перитонеална диализа, офталмологични инфекции, различни инфекции при поставяне на чужди устройства

(сърдечни пейсмейкъри и дефибрилатори, силиконови гръдни импланти, протези), инфекции при пациенти с предиспозиция (новородени, неутропенични пациенти и пр.) [7,21].

Около 75 % от пациентите с CNS септикемия имат поставени медицински устройства, главно интраваскуларни катетри. Тези септикемии са тежки: 12–22 % от пациентите развиват септичен шок, а леталитетът е 30–40 %.

Стрептококи. Стрептококите са убиквитерни микроорганизми, широко разпространени във външната среда – срещат се в почвата, въздуха, водата, хранителните продукти. При човека и животните представляват нормални обитатели на устната кухина, горните дихателни пътища, чревния тракт, кожата и влагалището. На препаратите, оцветени по Грам имат сферична, овоидна или ланцетовидна форма и се разполагат поединично, по двойки, а най-често под формата на къси или по-дълги верижки. Върху кръвен агар образуват дребни, сиви или прозрачни гладки колонии с добре очертани ръбове, обкръжени от α- или β-хемолитична зона, а при някои видове не се наблюдава хемолиза. По този признак те се разделят на α-хемолитични, β-хемолитични и нехемолитични (γ-хемолитични) стрептококи [3,20].

α-хемолитични стрептококи. Основни представители на тази група със значение за човешката, в частност нозокомиалната патология, са зеленеещите стрептококи (*Streptococcus mitis, S. sanguis, S. mutans*) и *Streptococcus pneumoniae*. Зеленеещите (орални) стрептококи са основни обитатели на устната кухина, *S. mitis* е преобладаващ в горните дихателни пътища. Откриват се също в урогениталния тракт – вагина, уретра, в червата, по конюнктивите и кожата. Срещат се при повърхностни и дълбоки инфекции на тъканите. Изолирани са при конюнктивити, отити, вагинити, раневи инфекции, плеврални ексудати, пневмонии, мозъчни и коремни абсцеси. *S. mitis е* изолиран като причинител на менингит. Особено подчертана е етиологичната им роля при ендокардити, зъбния кариес и абсцеси от дентален произход. При ендокардит най-често се срещат видовете *S. sanguis, S. mitis* и *S.mutans*.

Съществуват доказателства за връзката между стоматологични и орални манипулации и възникването на ендокардит. Според някои автори един от четири случая на ендокардит, а според други един на осем случая, е свързан с такива манипулации. Напоследък се отдава значение и на устната хигиена като фактор, благоприятстващ инфекцията. Sanson показва, че при стоматологични процедури се развива краткотрайна бактериемия, продължаваща около 30 min с малък брой микроорганизми в кръвта. Рискът от развитие на ендокардит се определя от продължителността на бактериалната инвазия и имунния статус на пациента. Оралните стрептококи често се изолират от патологични материали. Поради липсата на познатите фактори на вирулентност (напр. инвазивност, продукция на токсин), те се считат за условно-патогенни или опортюнистични бактерии. Призната е обаче етиологичната им роля при ендокардит и най-честото инфекциозно заболяване – зъбния кариес. Способността да причиняват инфекциозни процеси се свързва с тяхната възможност за адхезия към различни клетки на устната кухина, ендотелните клетки на съдовете, зъбната повърхност и др. [3,20,24].

Пневмококите (*S. pneumoniae*) са част от нормалната флора на горните дихателни пътища у човека. Носителството се движи между 5 и 10 %, но може да достигне до 70 %, особено в затворени колективи и при лоши социално-битови условия, в детска и предучилищна възраст. Честотата спада около 10–15-та година от живота. Назофаринксът може да бъде колонизиран с няколко типа пневмококи. При деца по-често се срещат типове 6, 19, 23, а при възрастни – тип 14 [3,10].

При пневмонии колонизацията в горните дихателни пътища се увеличава. При тези индивиди се установява по-високо ниво на пневмококов антиген в смив от орофаринкса, отколкото при носителство. Адхеренцията на пневмококите към епителните клетки на трахеята се засилва след вирусна инфекция, което се дължи

на въздействието на вирусната невраминидаза. Тя отцепва сиаловата киселина от гликосфинголипид, който представлява важна съставка на белодробната тъкан при човек [18]. Механизмите, чрез които пневмококите се транслоцират от назофаринкса към белия дроб, където причиняват пневмония или мигрират в кръвното русло, където се развива бактериемия и сепсис, не са напълно изяснени. Установено е, че серотипове, намирани при продължително носителство, обикновено не причиняват заболявания, а последните се причиняват от такива, които скоро са колонизирали назофаринкса. Това подсказва, че имунният статус на макроорганизма в момента на колонизацията, както и вирулентността на щамовете, са от значение за развитието на инфекция или колонизация.

S. pneumoniae е причинител на редица инвазивни и неинвазивни инфекции. Инвазивните като пневмония, менингит, бактериемия и отит, са сред най-честите причини за висока заболяемост и смъртност, въпреки модерната антибактериална терапия. Засягат се всички възрасти, но особено деца до 5 години и индивиди след 60 г. с различни основни заболявания и рискови фактори [20].

В продължение на много години след началото на антибиотичната терапия пневмококите показваха висока чувствителност към антибиотиците, включително и към пеницилин G с много ниска минимална инхибираща концентрация. След 1970 г. са направени първите съобщения за резистентност към хлорамфеникола едновременно в САЩ и Южна Африка. В периода 1977–1978 г. и след това зачестяват случаите на множествена резистентност, едновременно към пеницилин, хлорамфеникол, тетрациклин и триметоприм-сулфаметоксазол, а през последното десетилетие – на резистентност към цефалоспорини от трета генерация. Резистентността към цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим и др. създава много сериозни затруднения в практиката, особено при лечение на менингити и други инвазивни инфекции. Щамовете са изолирани от различни части на света. След 1980 г. се установи, че пеницилинрезистентните пневмококи са широко разпространени особено в Южна Африка, Испания, Канада, САЩ, Чили, Аляска и др. [3].

β-хемолитични стрептококи. Те се разделят въз основа на различията в своя групово специфичен С-антиген на групи (A-V). Първостепенно значение за класическата инфекциозна патология имат стрептококите от група А (*S. pyogenes*), които причиняват специфични стрептококови инфекции (скарлатина, еризипел), постстрептококови усложнения (ревматизъм, гломерулонефрит) и неспецифични стрептококови заболявания с различна локализация (често нозокомиални).

Стрептококите от група А могат да причинят при наличие на входна врата (най-често наранена кожа или лигавици) целулити, некротизиращ фасциит, лимфангит или бактериемия. В родилни отделения *S. pyogenes* може да се изолира като причинител на пуерперален сепсис и ендокардит.

Стрептококите от група В (*S. agalactiae*) могат да колонизират гениталния тракт на някои жени и да причинят неонатален сепсис и менингит [3,21,24]. Основният предразполагащ фактор за развитие на тези тежки неонатални НИ е преждевременно пукнат околоплоден мехур (повече от 18 часа преди раждане). Децата родени преди 37 гестационна седмица са в повишен риск от развитие на тази стрептококова НИ.

Клиничната картина се развива най-често след 7-ия ден от раждането до 3-ия месец, най-често около 3-та седмица. Редица изследвания, показват, че тези инфекции у новородените се съпровождат с понижаване стойностите на различни фракции на комплемента (С5, С3, С4в) с около 30–70 % в сравнение с показатели в кръв, взета от пъпна вр ъв преди инфекцията [20].

Към група С стрептококи се отнасят β-хемолитичните стрептококи *S. equisimilis, S. equi*. Според антигенната си характеристика към групата се отнася и видът *S. dysgalactiae,* но той образува α-хемолиза или е нехемолитичен. При човек най-често се намира *S. equisimilis*. Среща се

в 2–5 % при здрави индивиди като нормална флора на фаринкса. Причинява остри и хронични фарингити и тонзилити в около 3–6 % (според други до 11 %) от случаите. Изолиран е при генерализирани инфекции като сепсиси, менингити, пневмонии, емпиеми, ендокардити, остеомиелити, целулити и некротизиращи фасциити, при гнойни процеси в коремната кухина – холецистити, апендицити и др. При повечето от пациентите се откриват основни заболявания като хронични кардиопулмонални страдания, диабет, неоплазми, имунодифицитни състояния, алкохолизъм и пр. S. *anginosus* се открива във фаринкса на човек, но по-често като представител на нормалната флора.

След обособяването на род *Enterococcus,* група D включва само два вида: *S. bovis* и *S. equinus*. *S. bovis* се намира у човека като нормален обитател и причинител на инфекции, докато *S. equinus* се изолира предимно от храносмилателния тракт на коне. Притежават D-групов антиген по Lancefield. На кръвен агар със заешка кръв образуват β-хемолиза, но върху агар с овнешка кръв образуват α-хемолиза или са нехемолитични. Изолират се при менингити, ендокардити, инфекции на уринарния тракт, но много по-често находката им е свързана с колоректален карцином. Установено е, че се среща при 56 % от фецеса на пациенти с карцином на дебелото черво или други заболявания на дебелото черво и само в 10 % от здравите индивиди. Често се изолира от хемокултури при такива болни и тази находка се свързва с наличие на карциномни лезии по червата. Някои от щамовете са резистентни на пеницилин [3,20].

Групите E, F, G, H и K-V стрептококи рядко се свързват със заболявания при хората.

Peptostreptococcus се изолират нормално от устната кухина, дихателните пътища, червата и урогениталния тракт на човека, поради което се смятат за част от нормалната микробна флора. В случай на намаляване на естествените защитни сили на организма, самостоятелно или в асоциация с други видове микроби, те могат да предизвикат различни тежки заболявания: гнойно-възпалителни процеси в урогениталния тракт на жената, послеродови и след аборт, сепсис, вулвовагинит, пиурия, абсцеси на пикочния мехур, гноен перитонит, гнойно-възпалителни заболявания на устната кухина и на дихателните пътища, зъбни абсцеси, абсцеси на сливиците, флегмон на гърлото, гнойни синуити, абсцеси на белия дроб, гангрена на белия дроб, гноен плеврит, гангренозен апендицит, гнойни варикозни язви, кожна гангрена, абсцеси на мозъка, тежки остеомнелити [3].

Ентерококи. Ентерококите са нормални обитатели на гастроинтетиналния тракт на хора и животни. Те са част от нормалната флора на гениталиите (вагина, предна уретра), намират се по перинеума, в жлъчния мехур и рядко в устната кухина. Въпреки ниската си вирулентност, през последните десетилетия значението на ентерококите като причинители на инфекции нарастна много. Този факт е свързан с тяхната изключително висока резистентност към антибиотици, включително и най-широкоспектърните. Към момента са известни най-малко 23 вида, но *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* имат водеща роля в нозокомиалната патология на човека. *E. faecalis* се изолира от изпражненията на 90 % от здравите възрастни индивиди. Около 50 % от новородените деца са колонизирани с този микроорганизъм до първата година от живота им. Колонизацията с *E. faecium* не е толкова типична, но в последните години се отбелязва повишаване на честотата на нозокомиално носителство на този условно-патогенен бактерий, който често е резистентен към много антибактериални средства [25,26].

Независимо от това, че ентерококите са част от нормалната микробна флора на човека, те все по-често се разпознават като важни причинители на нозокомиални инфекции, особено в неонаталната възраст – изследванията сочат, че причиняват до 10 % от бактериалната неонатална клинична патология. Данните показват, че между 20 % и 46 % от случаите на ентерококов сепсис завършват с летален изход. Безконтролното използване в медицинската практика на широкоспектърни антибиотици, особено от групата на цефалоспорините, парентералното хранене и изкуствената белодробна вентилация са сред основните рискови фактори за развитие на НИ, причинени от ентерококи.

Според Националния център за контрол на инфекциозните заболявания в САЩ (CDC) ентерококите са втори по честота причинители на вътреболнични уроинфекции – до 16 %. Те причиняват, също така, инфекции на меките тъкани, ранева инфекция, интраабдоминални процеси, перитонити, абсцеси, холецистити, пелвиоперитонити, ендокардити и др. [6].

E. faecalis е отговорен за 80–90 % от ентерококовите НИ. Източник на инфекция най-често е самият пациент и неговата собствена микрофлора (ендогенно инфектиране). В същото време за *E. faecium*, предизвикващ около 10-15 % от ентерококовите НИ, е характерно предаване от пациент на пациент (екзогенно инфектиране). С оглед преобладаващите НИ с ендогенен произход е целесъобразно периодичното мониториране на резистентността на ентерококите, които са нормални чревни резиденти при хоспитализирани пациенти, за да може да се оцени епидемиологичната ситуация в лечебното заведение и да се планира правилна емпирична терапия [28,29,30].

Мултирезистентните щамове ентерококи са един от основните проблеми в терапията на НИ. Първият ванкомицин-резистентен ентерокок (VRE) е изолиран през 1987г. Последните проучвания в световен мащаб сочат, че при 25 % от пациентите с нозокомиален сепсис, причинен от род *Enterococcus* се касае за VRE. В България данните по отношение на VRE са относително оскъдни (около 1 % VRE), въпреки наличието на централизирана система за регистрация (Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance). Това се дължи, най-вече, на ограничените възможности на част от микробиологичните лаборатории в страната. Малко е известно и относно ентерококовото носителство, неговата честота в различните по профил рискови отделения, особено в неонаталната възраст и конкретно при недоносени новородени и каква е ролята и значението на това носителство в епидемиологията на НИ, причинени от този микроорганизъм.

Табл. 1. Най-често срещани микроорганизми по повърхността и в човешкото тяло

Микроорганизми	кожа	конюнктива	нос	фаринкс	уста	дебело черво	уретра	вагина
Staphylococcus epidermidis	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +
*Staphylococcus aureus**	+	+ /–	+	+	+	+ +	+ /–	+
Streptococcus mitis				+	+ +	+ /–	+	+
Streptococcus salivarius				+ +	+ +			
*Streptococcus mutans**				+	+ +			
*Enterococcus faecalis**				+ /–	+	+ +	+	+
*Streptococcus pneumoniae**		+ /–	+ /–	+	+			+ /–
*Streptococcus pyogenes**	+ /–	+ /–		+	+	+ /–		+ /–
Neisseria sp.		+	+	+ +	+		+	+
*Neisseria meningitidis**		+	+ +	+				+
*Enterobacteriaceae** *(Escherichia coli)*		+ /–	+ /–	+ /–	+	+ +	+	+
Proteus sp.		+ /–	+	+	+	+	+	+
*Pseudomonas aeruginosa**				+ /–	+ /–	+	+ /–	

Микроорганизми	кожа	конюнктива	нос	фаринкс	уста	дебело черво	уретра	вагина
*Haemophilus influenzae**		+ /–	+	+	+			
*Bacteroides sp.**						+ +	+	+ /–
Bifidobacterium bifidum						+ +		
Lactobacillus sp.				+	+ +	+ +		+ +
*Clostridium sp.**					+ /–	+ +		
Clostridium tetani						+ /–		
Corynebacteria	+ +	+	+ +	+	+	+	+	+
Mycobacteria	+		+ /–	+ /–		+	+	
Actinomycetes				+	+			
Spirochetes				+	+ +	+ +		
Mycoplasmas				+	+	+	+ /–	+

+ + близо до 100 %; + често (около 25 %); + /– рядко (под 5 %); * потенциален патоген

Книгопис

1. Андонов, П, Вътреболнични инфекции, София, 1986, Мед. и физк., 260 с.
2. Паунов Ц, Н. Вълканова, Сравнително проучване на видовата и етиологична структура на нозокомиалните инфекции в УМБАЛ "Св- Марина",Варна и МБАЛ – Добрич, *Нозокомиални инфекции*, 2005, **2**, 41–45.
3. Тягуненко Ю., Клинична бактериология, Медицина и физкултура, 1997.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Brief report: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. New-York, 2004. *MMWR* 2004; **53**: 322–3.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in correctional facilities Georgia, California and Texas, 2001–2003. *MMWR* 2003; **52**: 992–6.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. Pennsylvania, 2002. *MMWR* 2002; **51**: 902.
7. Chang SC, Hsieh WC, Liu CY. High prevalence of antibiotic resistance of common pathogenic bacteria in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; **36**(2): 107–12.
8. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:1-8.
9. Cunha BA. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy, 2005;**11** (4):33-42.
10. Deep A. et al. Clinical and Microbiological Profile of Nosocomial Infection in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), *Indian Pediatrics*, 2004, **41**:1238-1246;
11. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care unit of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRE antimicrobial surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; **20**: 617–25.
12. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN: Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005, **41**(Suppl 4):276-278.
13. Garrett DO, Jochimsen E, Murfitt K et al. The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in Staphylococcus epidermidis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; **20**: 167–70.
14. Gruneberg RN, Hryniewicz W. Clinical relevance of a Europinien collaborative study on comparative susceptibility of gram-positive clinical isolates to teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998; **10**: 271–7.
15. Hryniewicz W. Epidemiology of MRSA. *Infection* 1999; **27**:13–6.

16. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiological trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diag Microbiol Infect Dis* 1999; **33**: 101–12.
17. Katzanov M, Tassios PT, Tseleni-Kotsovili A et al. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistent Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44**: 729–31.
18. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanism and clinical menagment. *Infect Pis Clin North Am;* 2000;**14**(2):293-319.
19. Kuehnert, MJ, Hill, HA, Kupronis, BA, et al. Methicillin-resistant-Staphylococcus aureus hospitalization, United States. *Emerging Infectious Diseases* 2005; **11**(6): 868-872.
20. Levinson Warren E., Ernest Jawetz, Medical Microbiology & Immunology, 7-th Edition Lange Medical Books, McGraw-Hill Medical Publishing, 2002.
21. Levinson Warren E., Ernest Jawetz, Medical Microbiology & Immunology, 8-th Edition, McGraw-Hill Medical Publishing, March 2006; 659.
22. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of Linezolid Versus Vancomycin on Length of Hospital Stay in Patients With Complicated Skin and Soft Tissue Infections Caused by Known or Suspected Methicillin-Resistant Staphylococci: Results from a Randomized Clinical Trial. *Surg Infect* 2003; **4**(1): 57–70.
23. Linares J. The VISA GISA problem: therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; **7:** 8–15.
24. McCartney C: Group B streptococci for neonatal disease. Lancet 2001, 357:395
25. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary. *Am J Infect Control* 2007; **35**:290-301.
26. Patel R, Pouyse MS, Piper KE, Steckelberg JM. In vitro activity of linezolid against vancomycin-resistant Enterococci, methicillin-resistant Staphylococcus aureus and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Diag Microbiol Infect Dis* 1999; **34**:119–22.
27. Raad I. Management of intravascular catheter-related infections. J. Antimicrob Chemother 2000; **45**: 267–70
28. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY, Dvorak T, Lewis R, Murray BE. Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium: Catheter Colonization, esp Gene, and Decreased Susceptibility to Antibiotics in Biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005; **49**: 5046-5050
29. Raad I, Hachem R, Hanna H, Afif C, Escalante C, Kantarjian H, Rolston K. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53:** 646-649
30. Real TM. The thread of vancomycin-resistance. *Am J Med* 1999; **106** (5A): S26–37.

Епидемиологична и екологична характеристика на причинителите на нозокомиални инфекции: Грам-отрицателни бактерии

Й. Митова*

Катедра по епидемиология, МУ – София

Key words:
nosocomial infections, opportunistic pathogen, Gram-negative aerobes.

Ключови думи:
нозокомиални инфекции, условно-патогенни бактерии, Грам-отрицателни аероби.

EPIDEMIOLOGICAL AND ECOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NOSOCOMIAL PATHOGENS: GRAM-NEGATIVE BACTERIA

*Y. Mitova**

Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

Summary. Nosocomial infections are estimated to occur in 5% of all acute-care hospitalizations. The bacteria, classified as Gram-negative because of their reaction to the Gram stain test, can cause severe pneumonia and infections of the urinary tract, bloodstream, and other parts of the body. The drug-resistant Gram-negative germs for the most part threaten only hospitalized patients whose immune system is impaired. They can survive for a long time on surfaces in the hospital and enter the body through wounds, catheters, and ventilators. The emergence and spread of *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae* producing novel plasmid-mediated β-lactamases active against third-generation cephalosporins contribute to the difficulty in treating nosocomial infections. *Pseudomonas aeruginosa* is the best known and most important pathogen with clinical significance among the glucose non-fermentative Gram-negative bacilli. Other members of the group include other pseudomonads, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Увод

Човешкият организъм и микроорганизмите, намиращи се в него представляват екосистема в динамично равновесие. Тя е съставена от редица подсистеми като микроорганизми, обитаващи устната кухина, носа, дебелото черво, кожата и т.н. В екосистемата действат едновременно подпомагащи и взаимно изключващи се фактори, от една страна между макро- и микроорганизма, от друга – между различните видове микроорганизми. Процесът на приспособяване на резидентните микроорганизми към своя гостоприемник се е развил и оформил в продължение на милиони години. Този процес продължава и в съвремието под активното действие на социалните фактори, които значимо се намесват в биологичните процеси [1,18].

*Email: drmitova@mail.bg

Семейство *Enterobacteriaceae*

Семейство *Enterobacteriaceae* са голяма група микроорганизми, включваща облигатно патогенни и условно патогенни родове, които са Грам-отрицателни, неспрообразуващи пръчици, често населяващи стомашно-чревния тракт на човека. Въз основа на серологични тестове и компютърен анализ на резултатите от биохимичната им активност са обособени *Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus, Morganella, Providencia, Citrobacter, Yersinia* и някои други, по-малко известни, родове. Диференциацията на ентеробактериите има важно значение не толкова от таксономична гледна точка, а преди всичко по епидемиологични и терапевтични съображения [18].

Голяма част от условно-патогенните видове на сем. *Enterobacteriaceae* влизат в състава на нормалната чревна флора (табл.1). Вътрешната повърхност на чревния тракт е надеждно защитена от проникването на чужди протеини, бактерии и вируси. Важна роля в организацията на тази защита играе имунната система на макроорганизма. Чревната микрофлора участва в стимулацията на тази имунна защита и в обезпечаването на нормалната функция на чревния тракт. При наличие на рискови фактори и осигуряване на множество входни врати посредством медицинските манипулации и интервенции в болнични условия, условно-патогенните видове, включени в *сем. Enterobacteriaceae* се превръщат в значим причинител на разнообразни клинични форми на нозокомиални инфекции (НИ). Според проучване на CDC, Атланта, САЩ *сем. Enterobacteriaceae* е отговорно за 40-50 % от НИ. На табл. 2 са показани най-честите представители на условно-патогенните видове ентеробактерии, причиняващи НИ със съответните клинични форми [5,18].

Особена епидемиологична информация носи изолацията в болнични условия на щамове ентеробактерии, произвеждащи широкоспектърни β-лактамази (*ESBL-щамове*) За първи път за *ESBL-изолати* започва да се говори в средата на 80-те години в Западна Европа, като с най-голяма честота това се отнася за *K. pneumoniae, K. oxytoca и E. coli*. По-рядко в световната литература има съобщения за *ESBL*-продуциращи щамове *Enterobacter spp., Serratia marcescens, Salmonella spp., Morganella morganii и Proteus mirabilis*.

Сред рисковите фактори, спомагащи колонизацията или инфекцията с *ESBL- продуциращи щамове* се спрягат продължителното лечение с антибиотици, особено с цефалоспорини III поколение, продължителния престой в интензивно отделение, тежестта на основното заболяване и инвазивните процедури, прилагани при съответните диагностични и лечебни дейности [3,18,21].

E.coli е представител на *сем. Enterobacteriaceae*, коменсален обитател на стомашно-чревния тракт на човека, от където в случай на нарушение на проницаемостта на нормалните анатомични бариери, което се наблюдава например при перфорирал апендицит, може да се разпространи и да порази прилежащите органи. След формирането на първичното огнище по-нататъшното разпространение на бактериите се осъществява посредством кръвния ток. Тази бактериемия, възможна при всички Грам (–) инфекции, може да доведе до токсичен шок, обусловен от отделения ендотоксин А. Предполага се, че инфектирането с *E.coli* на уринарния тракт става по-често чрез пряка хематогенна дисеминация на инфекцията в бъбреците [14].

Сред основните рискови фактори, засягащи макроорганизма и водещи до клинично проявена колиинфекция са: неопластични хематологични заболявания, захарен диабет, чернодробна цироза, сърповидно-клетъчна анемия, предходна лъчетерапия, приемане на цитотоксични и стероидни лекарствени средства, както и на широкоспектърни антибиотици. Съществуват епидемиологични доказателства, че *E.coli* и другите ентеробактерии могат да колонизират кожата и мукозните мембрани при индивиди с понижена резистентност, което обяснява по-високата честота на заболяемостта от тази група инфекции при такива лица [1].

Източник на инфекция най-често е заразоносителят, а механизмът на предаване е фекално-орален посредством различни предмети. Някои автори допускат и аерогенен път на разпространение [20]. *E.coli* се изолира до 75 % от случаите на НИ на уринарния тракт, както и при извънболнична такава. Цистити, пиелити, пиелонефрити и безсимптомни бактериурии са най-честите клинични форми. С колиинфекция най-често се свързват острите холецистити с гангрена и перфорация. От жлъчния мехур инфекцията може да се разпространи по асцендентен път чрез жлъчните пътища, предизвиквайки холангит и множество абсцеси на черния дроб [14,18].

Най-тежката клинична форма, причинена от *E.coli* е нозокомиалният сепсис. С по-голяма честота тази тежка патология се наблюдава при мъже над 65 г., с множество инструментални вмешателства в уретрата и/или трансуретрална катетеризация. Ранен признак на инфекцията може да бъде хипервентилацията. Хипотензията може да съпътства процеса от самото начало, но обичайно се развива 6–12 ч. след възникването на бактериемията. В случай на персистиране на това състояние, по-нататъшната клинична изява се характеризира с олигурия, промени в съзнанието, ступор и кома – синдром известен като Грам (–) или ендотоксичен шок [11].

Други прояви на инфекция с *E.coli* могат да бъдат нозокомиална пневмония, субкутанни абсцеси (особено при болни с диабет), перириктален флегмон (особено при пациенти с левкоза) и др.

Klebsiella-Enterobacter-Serratia. Членовете на рода *Klebsiella* имат 2 антигена на клетъчната си повърхност: О-антиген с липополизахаридна природа и налични 9 варианта и капсулния липополизахариден антиген К – с повече от 80 варианта.

Като опортюнистичен патоген *Klebsiella spp*. засяга преди всичко имунокомпроментирани индивиди с тежки придружаващи заболявания като захарен диабет или хронична белодробна обструктивна болест. НИ се причиняват главно от *Klebsiella pneumoniae* и в по-малка степен от *K. oxytoca, K ozenae* и *K. rhinoscleromatis* [1,18].

Klebsiella spp. са убиквитерни микроорганизми с широко разпространение във външната среда (почва, вода, растения), но често се срещат и като нормални обитатели на мукозните мембрани при бозайниците. При човека *K. pneumoniae* присъства като сапрофит в назофаринкса и в интестиналния тракт. Честотата на това носителство варира от изследване до изследване. Проучванията сочат, че този микроорганизъм може да се изолира в 5 % до 38 % от фекалиите и в 1 % до 6 % от назофаринкса на здравата възрастна популация.

Грам-негативните микроорганизми не намират добри условия за развитие и размножаване върху човешката кожа, поради което *K. pneumoniae* може да бъде само транзиторна кожна флора в болнични отделения, като честотата на това носителство кореспондира с продължителността на болничния престой. Проучванията сред хоспитализирани болни показват, че *K. pneumoniae* се изолира в 77 % от фекални проби, в 19 % от назофаринкс и в 42 % от ръцете на пациентите. Тези резултати сочат, че най-чест източник на инфекция е пациентът, носител на *K. pneumoniae*, а механизмът на предаване се реализира по контактно-битов път, обикновено посредством ръцете на медицинския персонал [21].

Особено епидемиологично значение и информация по отношение на НИ и възможностите за терапия, превенция и контрол носи изолацията на мултирезистентни щамове. През 70-те години на XX век за първи път са открити аминогликозид-резистентни щамове *Klebsiella*, а от 1982 г. до днес все по-голяма роля придобиват щамове ентеробактерии, произвеждащи широкоспектърни β-лактамази (*ESBLs щамове*), които с най-голяма честота се наблюдават при *K. pneumoniae*. Обикновено *ESBLs* щамовете са чувствителни към карбапенеми и те са вариант за избор на антимикробно лечение. В последните години от клиничен материал все по-често се изолират и имипенем-резистентни щамове, което ограничава възможностите за терапия на инфекции, причинени от тези мултирезистентни микроорганизми и поставя на преден план

превантивните и профилактични мерки с оглед прекъсване на механизма на предаване на инфекцията посредством въздействие върху разнообразните фактори на болничната среда, върху които *K. pneumoniae* може да преживее по-дълго време [3,13].

Родовете *Enterobacter* и *Serratia* причиняват инфекции приоритетно във вътреболнични условия. През 50-те години на XX век *S.marcescens* погрешно е смятан за апатогенен микроорганизъм и поради способността му да образува червен пигмент и възможността за визуализация е използван при училищни експерименти по биология [18,23]. *Род Enterobacter* са Грам (–) пръчици, подвижни перитрихи. По-важни представители с медицинско значение са *E. cloacae, E. aerogenes, E. sakazakii*, широко разпространени в природата – вода, почва, растения и т.н. Най-съществена роля в патологията при човека има *E. cloacae*, който се изолира най-често от клиничен материал. Щамовете обикновено са полирезистентни, често носители на R–плазмиди [13].

Родовете *Enterobacter* и *Serratia* могат да бъдат открити като нормални обитатели на интестиналния тракт при възрастни индивиди (по-рядко при деца), могат да колонизират назофаринкса и често се изолират като транзиторна кожна флора във вътреболнични условия. Механизмът на предаване се осъществява по контактно-битов или аерогенен път [15,18].

Klebsiella, Enterobacter, Serratia причиняват широка гама клинични форми на НИ – конюнктивити, кератити, ендофталмити, инфекции на долните дихателни пътища и уринарния тракт, инфекции на хирургичната рана, сепсиси и гастроинтестинални заболявания при децата.

Честата колонизация на назофаринкса, особено при възрастни пациенти, при наличие на съответните рискови фактори, води често до развитие на бронхити и пневмонии [15,23]. Пневмониите, причинени от *K. pneumoniae* се характеризират с деструктивни промени на белодробната тъкан (възпаление, некроза и хеморагии). Леталитетът достига 50 %, а при пациенти с алкохолизъм, развили вторична нозокомиална бактериемия – до 100 % въпреки антибиотичната терапия [1].

Нозокомиалните бактериемия и сепсис, причинени от тези представители на *сем. Enterobacteriaceae* не се различават по тежест и клинична манифестация от тези при другите Грам (–) ентеробактерии. В неонатологичните отделения, епидемичните взривове, причинени от *ESBL- продуциращи щамове K. pneumoniae*, протичащи с картина на нозокомиален сепсис, са свързани с висок леталитет. *K.oxytoca* причинява тежко протичащи бактериемии, особено в неонатологични интензивни отделения сред недоносени деца [2,3,18,21].

Инфекциите на уринарния тракт са честа клинична форма на проява при тези микроорганизми. Обикновено механизмът на предаване е опосредствен от интравенозни и уретрални катетри, както и инструментални изследвания в областта на генито-уретралната система. Някои автори не изключват и полов път на предаване на инфекцията [8].

Риносклеромата и озената са заболявания, причинени от *Klebsiella spp*. Риносклеромата е хронично възпалително заболяване, засягащо назофаринкса, а озената – хроничен атрофичен ринит, характеризиращ се с некроза на назалната мукоза и мукопуролентен назален секрет [18].

Разработените ваксина срещу *K. pneumoniae* и специфичен хиперимунен гамаглобулин не намират широко приложение. В бъдеще тези биопродукти могат да бъдат прилагани при пациенти с повишен риск от развитие на инфекция с оглед превенция на НИ.

Proteus-Providentia-Morganella. Тези микроорганизми са широко разпространени в почвата, отпадните води и влизат в състава на нормалната микробна флора на чревния тракт при човека. Счита се, че те предизвикват заболявания в региони от макроорганизма, инфектирани с други причинители и рядко имат самостоятелно значение. При близо 75–90 % от НИ, причинени от тези микроорганизми, от клиничен материал се изолира *Proteus mirabilis*. С по-малко значение са *P.*

vulgaris, Morganella morganii и др., които, често в асоциация с други Грам (–) бактерии или стафилококи, могат да бъдат изолирани от раневи секрет при инфекция на хирургичната рана, варикозни рани, декубитални рани, рани при изгаряния. Възпаление на средното ухо и мастоидит, причинени от *P. mirabilis* могат да доведат до обширни деструкции на средното ухо, засягане на вътрешното ухо и глухота. Разпространението на причинителя на последващ етап, при неадекватна терапия, води до развитие на тежки усложнения – менингит, мозъчен абсцес, сепсис. Очни инфекции, често след предходна травма на окото, могат да завършат с панофталмит и деструкция на очната ябълка [18,22].

Най-честата клинична форма, причинена от родовете *Proteus-Providentia-Morganella* е инфекция на уринарния тракт, като най-инкриминиран предразполагащ фактор се явява обструктивната уропатия и инструменталните манипулации в областта на пикочния мехур. За развитие на най-тежката клинична форма – нозокомиален сепсис – проучванията сочат, че в 75 % от случаите за входна врата служи уринарният тракт, а в останалите случаи се установяват първични огнища в жлъчните пътища, стомашно-чревния тракт, уши, синуси и кожа. Развитието на бактериемия често е предшествано от редица процедури като цистоскопия, катетеризация на пикочния мехур, трансуретрална резекция на простатата и др. [22].

Грам (–) неферментативни микроорганизми

Сред причинителите на НИ значително място заемат Грам (–) неферментативни бактерии (НФБ). Общите принципи на тези бактерии се състоят преди всичко в това, че могат да съществуват практически във всяка една екологична ниша – почва, вода, въздух, тъкани и органи на животни и растения, демонстрирайки своите впечатляващи компенсаторни възможности. Благодарение на това са способни да обитават и изкуствени екологични ниши, създадени от човека – болничната среда, медицински инструментариум, предмети от битовата техника (климатици). При определени условия това води до възникване на НИ.

Широкото разпространение на НФБ в болничната среда, високата им устойчивост към различни условия на външната среда и способността им за хоризонтално предаване, чрез предмети и ръцете на медицинския персонал, води до значими икономически щети, поради тежките инфекции, които причиняват и които в САЩ се измерват ежегодно със стотици милиони долара [18]. НФБ, които най-често причиняват НИ, принадлежат към няколко рода и условно могат да бъдат разделени на оксидаза положителни – родовете *Pseudomonas, Burkholderia, Moraxsella, Chryseobacterium* и оксидаза отрицателни – родовете *Stenotrophomonas, Acinetobacter* [4,6].

Учените считат, че един от най-съществените проблеми на инфекциозната заболяемост през 21 век е нарастващото число мултирезистентни към антимикробните средства щамове, за лечението на които е трудно да се намери ефикасен антибиотик. НФБ, поради наличието на природна устойчивост към много антимикробни препарати и поради честа допълнителна извънхромозомно детерминирана устойчивост, са един от основните проблеми в терапията на НИ [4,6,13].

Pseudomonas aeruginosa е добре известен в клиничната практика причинител на НИ, имащ най-голямо значение при пациенти с имунодефицитни състояния, като особено тежка клинична картина се наблюдава при пациенти с муковисцидоза и неутропения. Инфекции, причинени от този микроорганизъм се срещат с голяма честота при недоносени деца, при деца с вродени аномалии и при болни с левкоза, които обичайно приемат антибиотици, кортикостероиди и противотуморни средства, при болни с тежки изгаряния и възрастни индивиди с хронични заболявания.

Много автори посочват, че *P.aeruginosa* заема първо място в етиологията на нозокомиалната пневмония, свързана с изкуствена вентилация на белите дробове. Голяма част от НИ, причинени от *P.aeruginosa* са екзогенни инфекции [12]. В болничните отделения фактори на предаване на тези микроорганизми могат да станат широк кръг от предмети, свързани с медицинското обслужване, като санитарно-техническо оборудване, венозни катетри, уринарни катетри, ръцете на медицинския персонал, както и антисептични разтвори и водни разтвори на медикаменти.

Въпреки, че при обичайните условия при здрави възрастни индивиди *P. aeruginosa* колонизира стомашно-чревния тракт приблизително само в 5 %, при хоспитализирани болни честотата на това носителство нараства [17,18].

Входната врата на инфекцията варира в зависимост от възрастта на пациента и съответното заболяване. В неонаталната и детска възраст тя най-често е кожата, пъпния остатък и стомашно-чревния тракт, докато в напреднала възраст такава роля играят уринарните пътища. Инфекцията често остава локализирана в пределите на кожата и подкожните тъкани [19]. Хематогенната дисеминация на инфекцията се характеризира с поява на многочислени хеморагични огнища в кожата, перикарда, белите дробове, бъбреците и мозъчните обвивки. Хистологично в такива участъци се наблюдават некроза и кръвоизливи. В типичните случаи стените на артериолите са масивно инфилтрирани с бактерии, а съдовете – частично или напълно тромбозирани [18,24].

Основните клинични форми, причинени от *P. aeruginosa* са инфекции на кожата и подкожната тъкан, остеомиелит, инфекция на ухото, синуити, инфекции на очите (често завършваща с панофталмит и деструкция на очната ябълка), инфекции на уринарния тракт (с голяма честота след урологични хирургични интервенции), стомашно-чревни заболявания (съществуват предположения, че този микроорганизъм е причинител на епидемична диария във възрастта до 1 година), пневмония (*P. aeruginosa* се изолира с голяма честота от храчка при пациенти с бронхиектазии, хронични бронхити, муковисцидоза, а също и при протрахирано протичане на инфекции с множество курсове химиотерапия), менингити (обикновено след направена лумбална пункция, спинална анестезия или травми в областта на главата).

Една от най-тежките клинични форми – нозокомиална бактериемия и сепсис, причинена от *P. aeruginosa* се свързва с 40-75 % летален изход. Първична бактериемия, т.е. без установяване на предходен огнищен инфекциозен процес в друг орган или система поставя въпроса за контаминирани медикаменти и разтвори за интравенозни вливания.

Редица случаи на подостър бактериален ендокардит, причинен от *P. aeruginosa* се развиват след продължителни сърдечни операции [24]. Чести усложнения на ендокардитите с посочената етиология са метастатични абсцеси в костите, ставите, мозъка, надбъбреците и белите дробове. Системната антибактериална профилактика, без необходимите индикации, допринася за селектиране на мулти-резистентни щамове микроорганизми, отговорни за високия леталитет от НИ, поради което тя трябва да се прецизира. Разработени са поливалентна ваксина срещу псевдомонади и специфичен хиперимунен гама-глобулин, но те все още нямат широко приложение в практиката.

Burkholderia cepacia. Този микроорганизъм известен в миналото под названието *Pseudomonas cepacia* е описан през 1950 г. от P. Burkholder като патоген по растенията. Въпреки, че *B. cepacia* може да бъде изолиран от редица фактори от обкръжаващата среда – почва, въздух, вода, растения, честотата на изолацията му от клинични материали е сравнително ниска. Съществуват научни съобщения, в които се описват тежки инфекции (пневмония с бактериемия, злокачествено протичаща), причинени от тези микроорганизми без наличие на съпътстваща патология при макроорганизма.

Основен рисков момент за развитие на тежки нозокомиални клинични форми, главно инфекции на долните дихателни пътища, причинени от *B. cepacia* се смята наличието на муковисцидоза като съпътстващо основно заболяване. С разработването през 1985 г. на селективни хранителни среди за изолиране на *B. cepacia* значимостта на този микроорганизъм сред пациенти с муковисцидоза става очевидна (в някои специализирани центрове за лечение на болни с муковисцидоза относителният дял на този микроорганизъм в нозокомиалната патология достига до 20–30 %).

Муковисцидозата е относително често срещано наследствено автозомно-рецесивно заболяване. Във Великобритания например честотата на това заболяване се изчислява на 1 на 2 500 новородени. Честата устойчивост на *B. cepacia* към редица антимикробни препарати поставя значимостта на този патоген, като причинител на НИ при рискови групи пациенти, във връзка с възможностите за превенция и терапия [4,16].

Stenotrophomonas maltophilia известен до 1988 г. под названието *Pseudomonas maltophilia* и по-късно *Xanthomonas maltophilia* е коменсален микроорганизъм, широко разпространен във външната среда. Значимостта на този микроорганизъм като причинител на НИ не е винаги ясна и зависи от наличието на фактори на риска.

S. maltophilia се изолира с най-голяма честота от клиничен материал при нозокомиална пневмония в медицински отделения, в които се лекуват пациенти със злокачествени новообразувания. Сред основните рискови фактори, касаещи медицинското обслужване се спрягат продължителната централна венозна катетеризация и масивната антибиотична терапия.

При изследване, проследяващо 91 случая на бактериемия, предизвикана от *S. maltophilia*, при 78 % от пациентите е налице злокачествено новообразувание, а водещият фактор на предаване на инфекцията е централният венозен катетър. Леталитетът от НИ в цитираното изследване е 38 % [18]. В последните години в научни публикации са описани и необичайни клинични нозокомиални форми, причинени от *S. maltophilia*. Така например, в онкологичен център от 114 случая на инфекции, свързани с този микроорганизъм, при 17 от пациентите са наблюдавани инфекции на кожата и мукозните мембрани, 6 болни са имали метастатичен целулит и един пациент – гангренозна ектима [9,10].

***Acinetobacter* spp**. Подобно на *P. aeruginosa*, бактериите от рода *Acinetobacter* са широко разпространени във външната среда. Някои щамове са толерантни към използваните в практиката детергенти и с това е свързана честата изолация на тези микроорганизми от проби, взети от ръцете на медицинския персонал и хоспитализираните пациенти. Колонизация на кожата с род *Acinetobacter* сред здравото население се открива до 25 %, а на носоглътката – в 7 % [7,18].

Acinetobacter spp. е вторият най-често изолиран Грам (–) неферментативен микроорганизъм от клиничен материал. При бактериемии, причинени от тези микроорганизми при пациенти с периферни и централни венозни катетри, входна врата на инфекцията се явява кожата. Нарастващата честота на причинената от *Acinetobacter* spp. пневмония, както първична, така и развиваща се в резултат на суперинфекция, свидетелства в полза на това, че дихателните пътища могат да служат за важна входна врата на инфекцията.

Научното познание на този етап сочи, че по всяка вероятност този микроорганизъм е обичайно коменсален, притежаващ относително ниска вирулентност, което по-често обуславя развитие на бактерионосителство, отколкото клинично проявена инфекция. Тежките инфекции се срещат при пациенти със снижена резистентност, при инструментални интервенции или вследствие на продължително лечение с широкоспекърни антимикробни средства. В последните години се отбелязва значително зачестяване на инфекциите на дихателните пътища, причи-

нени от *Acinetobacter* spp. Участието на този микроорганизъм в етиологията на конюнктивити, вагинити и уретрити се нуждае от по-нататъшно потвърждение. [4,6,7,18].

Към тежките клинични форми, причинени от *Acinetobacter* spp. се отнасят менингити, подостри и остри бактериални ендокардити, инфекции на уринарния тракт и бактериемии. Наблюдавано е и мълниеносно протичане на сепсис, причинен от този микроорганизъм, който протича със съдов колапс, петехии, масивни подкожни кръвоизливи и е клинично неразличим от менингококцемията. Относително често бактериемията се асоциира с поставени венозни катетри, хирургична интервенция или изгаряне, инструментални процедури, засягащи пикочните пътища или други области [6].

Род *Acinetobacter* се разделя на най-малко 19 вида на база на морфологичните си свойства и резултатите от биохимичните тестове [18]. Чувствителността на различните щамове *Acinetobacter* към антибиотици варира, но най-често те са чувствителни на гентамицин, тобрамицин, амикацин и уреидопеницилини като пиперацилин и резистентни към пеницилин, ампицилин, цефалоспорини и еритромицин. [4,13].

Важен признак за всички Gr (–) НФБ е тяхната природна устойчивост към много антимикробни средства. Това е свързано с факта, че за много от тези микроорганизми основна екологична ниша за обитаване е почвата, а сред микроорганизмите, обитаващи почвата от една страна има достатъчно голям брой щамове – продуценти на антибиотици, а от друга – многообразие на различни извънхромозомни елементи (напр. плазмиди), способни да носят генна детерминанта за лекарствена резистентност [4,6,13].

Разнообразните механизми на устойчивост на тези бактерии както и способността им дълго да персистират в обкръжаващата среда им позволява да се адаптират добре в болничната среда. Необходимо е да се знае, че Грам (–) неферментативни бактерии са способни да контаминират медицински инструментариум и апаратура, образувайки биофилми, устойчиви към антибиотици и дезинфектанти. Използването на тези медицински уреди може да доведе до тежки клинични форми на НИ при наличие на съответните предразполагащи и рискови фактори [18].

Табл. 1. Количествена характеристика на чревната микрофлора (cfu/g фекалии)

Нормална микрофлора	Брой микроорганизми/cfu/g
E. coli	$10^6 – 10^7$
Спорообразуващи анаероби	$10^3 – 10^5$
Лактобацили	10^6 и повече
Бифидобактерии	10^7 и повече

Патогенна и условно патогенна микрофлора	Брой микроорганизми/cfu/g
Staphylococcus	до 10^3
Enterococcus	до 10^3
Streptococcus	до 10^3
Candida albicans	до 10^3
Proteus mirabilis	10^2 – 10^3
Proteus vulgaris	10^2 – 10^3
E. coli със слабо изразени ферментативни свойства	до 10% (10^5 -10^6)
Enterobacter cloacae	10^3
K.pneumoniae, E.aerogenes, E. agglomerans, K. oxytoca	до 10^3
L.monocytogenes, P. rettgeri, P. alcalifaciens	до10^2
Други условно патогенни Грам (–) м.о.	10^3 и повече

Табл. 2. Условно-патогенни ентеробактерии

Често срещани видове	Заболявания
Escherichia coli (условнопатогенни)	Сепсис Уроинфекции Менингит Раневи инфекции Перитонит Холецистит/Холангит
Klebsiella spp. (*Klebsiella pneumoniae*)	Пневмония Сепсис Уроинфекции
Klebsiella ozenae *Klebsiella rhinoskleromatis* *Enterobacter cloacae* *Enterobacter agglomerans*	Ozena Риносклерома Пневмония Сепсис Уроинфекции

Често срещани видове	Заболявания
Serratia marcescens	Раневи инфекции Пневмония Сепсис
Proteus mirabilis *Proteus vulgaris*	Уроинфекции Раневи инфекции Уроинфекции Сепсис

Книгопис

1. Тягуненко Ю, Клинична бактериология, Медицина и физкултура, 1997 г.
2. Делийски Т, А Илиева, С Михайлова, Периоперативна антибиотична профилактика на хирургичните инфекции, Сборник доклади от XVI Национална конференция по хирургия „Следопаративни усложнения в хирургията" 16-19.10.2008 г. Пловдив, под ред. на проф. дмн Дамян Дамянов, МЕДАРТ – Издателство на Съюза на учените в България, 2008, 92-105.
3. Инструкция за поведение при изолиране на полирезистентни щамове MRSA и Грам-отрицателни микроорганизми, продуциращи ESBL, *Информационен журнал* НЦЗПБ, 2003, 2, 21-31;
4. Стратева Т**,** П Сотирова, М Средкова, И Хайдушка, В Едрева, В Петкова, Л Сечанова, М Балабанова, Р Гергова, И Митов. Антибиотична чувствителност на полирезистентни Грам-отрицателни неферментативни бактерии, изолирани в пет Университетски болници в България- 2000-2001 г. *Инфектология*, 2002 ; XXXIX, № 4 : 11-15.
5. Страчунский ЛС, Решедько ГК с соавт. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ. Пособие для врачей. – Смоленск, Боргес, 2002: 20-22.
6. Шагинян И.А., М.Ю. Чернуха. Неферментирующие грамотрицательные бактерии. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2005, **7** (3).
7. Bergogne-Bérézin E. The Increasing Role of Acinetobacter Species As Nosocomial Pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2001; **3** (5):440-444.
8. Bouza, E., San Juan, R., Munoz, P., Voss, A.the Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI) and Kluytmans, J., 2001. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004). *Clin Microbiol Inf* **7**. 532–542.
9. Denton M, KG Kerr. Microbiological and Clinical Aspects of Infection Associated with Stenotrophomonas maltophilia. *Clin Microbiol Rev.* 1998; **11**(1): 57–80.
10. Dignani M. Cecilia, M Grazziutti, E Anaissie. Stenotrophomonas Maltophilia Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; **24:** 089-098
11. Dobb GJ. Multiple organ faillure-"words mean what it say they mean" *Intensive Care World* 1991; **8**: 157–9.
12. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilatorassociated pneumonia or colonization with Pseudomonas or Acinetobacter species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996; **23**(3):538-542.

13. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care unit of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRE antimicrobial surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; **20**: 617–25.
14. Fryclin B., Haeggman S., Burman L. Transmission of urinary bacterial strains between patients with indwelling catheters – nursing in the same room and in separate room compared. *J Hosp Infect 1997*; **36**: 147-53.
15. Jones B. An outbreak of Serratia marcescens in two neonatal intensive care units . Journal of Hospital Infection,2000; **46** (4): 314–319.
16. Jones RN, Biedenbach DJ, Sader HS, Fritsche TR, Toleman MA, Walsh TR. Emerging epidemic of metallo-beta-lactamase-mediated resistances. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005, **51**:77-84.
17. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003, **37**:745-51.
18. Levinson Warren E., Ernest Jawetz. Medical Microbiology & Immunology, 8-th Edition, McGraw-Hill Medical Publishing, March 2006;659;
19. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**:1306-1311.
20. Naveen R , Mathai E. Some virulence characteristics of uropathogenic Escherichia coli in different patient groups,Indian *J Med Res*. 2005;**122**:143-7
21. Poirel L, Cabanne L, Vahaboglu H, Nordmann P. Genetic Environment and Expression of the Extended-Spectrum {beta}-Lactamase blaPER-1 Gene in Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005, **49:** 1708-1713
22. Pujol M, Pena C, Tubau F et al. Emergence of an extended-spectrum beta-lactamase producing Klebsiella pneumoniae following an increased use of cefepime in ICUs [abstr. K-1180]. Abstracts of 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, USA, December 16–19, 2001, p. 405.
23. Savini, V, Catavitello, C, Talia M, Di Berardino F, Manna A, Balbinot A, Febbo F, Carlino D, Fioritoni F, Di Bonaventura G, D'Antonio, D. Ulcer Infection by ES{beta}L-Producing Proteus mirabilis: A Case Report. *Int J Low Extrem Wounds* 2008; **7**: 99-101
24. Sunenshine RH, ET Tan, D Terashita, B Jensen, M Kacica, E Sickbert, J Noble, M Palmieri, D Bopp, D Jernigan, S Kazakova, E Bresnitz, C Tan, and L Clifford McDonald. A Multistate Outbreak of Serratia marcescens Bloodstream Infection Associated with Contaminated Intravenous Magnesium Sulfate from a Compounding Pharmacy. *Clinical Infectious Diseases*, 2007; **45 (**5),: 527-533.
25. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves ALS, Moro ALD, Fernandes JF, Martins AF, Ramos F, Goldani LZ. The influence of metallo-V-lactamase production on mortality in nosocomial Pseudomonas aeruginosa infections. *J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;* **58***(2):387-92. Epub 2006 Jun 3.*

Нозокомиална пневмония: клинико-етиологична и епидемиологична характеристика, принципи на антимикробната терапия

Р. Радев[1]*, Н. Радева-Дафинова[2], И. Гетов [2], Н. Гачева[3], Д. Стойков[4], Вл. Радев[1], Р. Ставрова[1]

[1] МУ Плевен – КАИЛ, [2]МУ София – Фармацевтичен факултет, [3] Българска асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции, [4] МУ Плевен – Клиника по Висцерална хирургия

Keywords: nosocomial pneumonia, acute pancreatitis, ICU, prevention and infection control.

Ключови думи: нозокомиална пневмония, остър панкреатит, интензивно отделение, профилактика и контрол на инфекцията

NOSOCOMIAL PNEUMONIA: CLINICAL, ETIOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS, PRINCIPLES OF ANTIMICROBIAL TREATMENT

R. Radev[1], N. Radeva-Dafinova[2], I. Getov[2], N. Gatcheva[3], D. Stoikov[4], Vl. Radev[1], R. Stavrova[1]*

[1] Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital Pleven

[2] Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

[3] Bulgarian Association for Prevention and Infection Control-BulNoso

4 Department of Visceral Surgery, University Hospital – Medical University, Pleven

Summary: Nosocomial pneumonia is defined as a distal lung inflammation caused by infection with microorganisms in patients after more than 48 hours of their admission to the hospital. According to the US surveillance data pneumonia is the second most common nosocomial infection associated with significant mortality and considerably increasing the costs of patient care. Ventilator-associated pneumonia is a distinct type of nosocomial pneumonia diagnosed in an intubated, mechanically ventilated patient. In this review the epidemiological and clinical characteristics of nosocomial pneumonia are summarized and principles of prevention and control are discussed. The need of a rapid and accurate diagnosis to ensure an optimal antibiotic treatment only to patients with infection is explained. The risk factors are analysed and the different etiologic spectrum of early-onset and late-onset nosocomial pneumonia is shown. A reliable complex approach for prophylaxis is proposed. Finally, a systematic review of the diagnostic and therapeutic errors is presented.

Увод

Нозокомиалната пневмония (НкП) се дефинира като белодробна инфекция, придобита в лечебно заведение, проявяваща се след 48-ия час от хоспитализацията. През последните години в медицинската литература все по-често се среща понятието „healthcare-associated pneumonia", т.е. пневмония, свързана с оказване на медицинска помощ – диагностични и лечебни процедури [1,2,29,30]. Разновидност на НкП е вентилаторно-асоциираната пневмония (ВАП). Тя е свързана с изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) и се дефинира като НкП, проявяваща се след 48 часа от началото на ИБВ. ВАП се развива при 9 до 27 % от общия брой пациенти, които са интубирани и подложени на апаратна белодробна вентилация [1,2,6,7,8,10].

* Проф. д-р Р. Радев дмн. 5800 гр. Плевен УМБАЛ – КАИЛ, тел: 064/88-62-22

Честота и значение на проблема.

НкП заема второ място в структурата на всички болнични инфекциозни усложнения с относителен дял 15-18 % [3,4]. Честотата на развитие на НкП при хирургично-болните в условията на планова оперативна интервенция е 6 %, а при пациенти, оперирани в спешен порядък, този показател се увеличава до 15 % [5]. Смъртността при НКП достига 30–70 % [1,9]. В САЩ, НкП заема второ място по честота сред нозокомиалните инфекции (НИ), предхождана от уроинфекцията, а в Европа заема първо място. Данните показват, че НкП представлява 15 % от НИ в САЩ и 47 % – в Европа.

НкП води до значително удължаване на престоя на болните в лечебното заведение (средно с 6-7 дни за НкП и 10-15 дни за ВАП) и значително оскъпява лечението. По данни от литературата оскъпяването се оценява на 5 700 щатски долара над стандартната стойност за лечение на един болен [1,2,3,4,5,12]. В САЩ за една година се регистрират средно 250 000 случаи с НкП, които струват 1,75 млн долара за легло/ден, което прави около 1,5 милиарда долара допълнителни разходи. Освен това, НкП повишава смъртността за интензивните отделения с 28-30 % до 50-55 % [3,11,12].

Клинико-етиологична характеристика (табл. 1, фиг.1)

НкП се дефинира като ранна или късна, в зависимост от времето, през което се проявява [13,14,15]:

– ***Ранната НкП/ВАП*** се проявява до третото денонощие (48–72часа) след хоспитализацията представлява 5–20 % от всички случаи на НкП. Главната причина за ранно развиващата се НкП е инвазия на обичайни патогени, които са колонизирали горните дихателни пътища (ГДП) на пациента преди постъпването му в лечебното заведение и тя има по-благоприятна прогноза. Основните причинители са: *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae*; флората е предимно Грам (+);

– ***Късната НкП/ВАП*** се проявява след третото денонощие от хоспитализацията; представлява 20-60 % от НкП и се явява резултат от инвазия на патогени, колонизиращи ГДП или червата на пациента, след постъпването му в лечебното заведение. Най-често изолирани са: *P.aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* – семейство аеробни Грам (–) бактерии. Псевдомонас е най-често срещаният патоген при пациенти с трахеостомия.

Преобладаващата флора при НкП е негативна по Грам и проявява значителна мултирезис-

Табл. 1. Най-чести причинители на НкП (ранна и късна)

Причинител	Честота (%)	Вид на пневмонията	Път на предаване/вид на инфекцията
Sreptococcus pneumoniae резистентен към пеницилина, с множествена резистентност	10-20	Ранна	**Ендогенна-**от собствена флора (ГДП) **Екзогенна** – от други пациенти
Haemophilus influenzae	5-15		Въздушно-капков път
Staphylococcus aureus резистентен към метицилин и чувствителен към метицилин	20-30	Ранна/Късна	**Ендогенна**-от собствена флора (ГДП) **Екзогенна** – от други пациенти
Грам (–) бактерии *Pseudomonas aeruginosa; Acinetobacter* species; *Klebsiella* species; *Enterobacter* species; *Serratia* species	30-60	Късна	**Екзогенна** – от контаминирани обекти на околна среда, ентерално хранене, прибори и инструменти. **Ендогенна** – от собствена флора (стомашно-чревен тракт)
Legionella species	0-15	Късна	**Екзогенна** – от контаминирана болнична система за гореща вода

тентност към наличния антибактериален спектър. Прогнозата за благоприятен изход на заболяването е съмнителна.

В таблица 1 са посочени основните причинители на НкП в хирургията, както на ранните, така и на късните НкП [4,13,17].

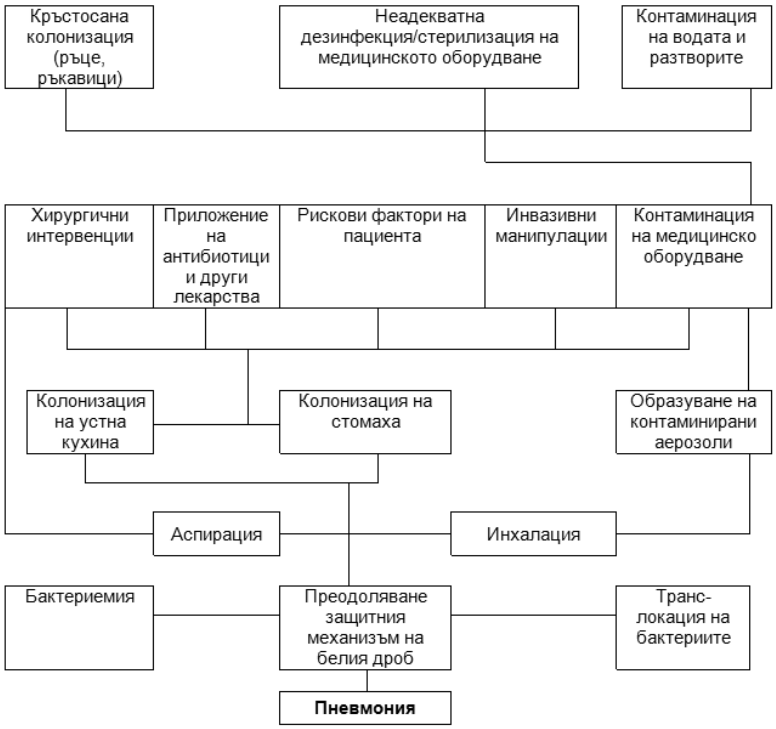
Критерии за НкП: освен наличието на класическите симптоми за белодробна инфекция (температура, бронхиална хиперсекреция, кашлица, тахипнея) се наблюдават и левкопения или левкоцитоза, гранулоцитоза. Пневмонията се приема за НкП, когато в болнични условия отговаря на следните критерии:

– ***клинична находка***: хрипове при аускултация и/или перкуторно притъпление и поне един от следните признаци – поява на гнойни храчки или промяна в характеристиката на спутума (вид, консистенция, мирис); изолиран от хемокултура микроорганизъм; изолирани причинители от материал взет чрез: а) при интубирани пациенти: ендотрахеална аспирация (ЕТА), фибробронхоскопия (ФБС), бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ), протектирана четкова биопсия; б) при неинтубирани пациенти: ФБС, БАЛ, протектирана четкова биопсия.

– ***рентгенологична находка***: нов или прогресиращ инфилтрат, консолидация, кавитация или плеврален излив и поне един от следните признаци: нова поява на гнойни храчки или промяна на спутум характеристиката; изолиране на причинители от ендотрахеален аспират, материал взет чрез БАЛ, ФБС, биопсия; изолиране на причинител от хемокултура.

Епидемиологична характеристика

Фактори и пътища на предаване на НкП. На фиг.1 е направен опит схематично да бъдат представени начините за предаване и рисковите фактори, благоприятстващи възникването на инфекцията при пациентите. Основна роля за кръстосаната колонизация (от един пациент на друг) имат неспазване на хигиената на ръцете на персонала; неадекватната стерилизация и дезинфекция на медицинското оборудване и контаминирането на разтворите и водата за медицински нужди. Чрез контаминираното медицинско оборудване при инвазивни манипулации и хирургически интервенции, като се има предвид и наличието на рискови фактори от страна на пациента, настъпва първоначално орофарингеална, а после и стомашна колонизация ((Фиг.1).



Фиг. 1. Начини на предаване и основни рискови фактори за възникване на НкП

При НкП инфекцията прониква по следните начини: аспирация на орофарингеален секрет, съдържащ потенциални причинители на НкП; аспирация на нестерилно стомашно съдържимо; инхалация на контаминиран аерозол; хематогенно разпространена инфекция; непосредствено попадане на причинителя в дихателните пътища.

Очевидно, развитието на НкП се дължи на много фактори, често взаимодействащи помежду си. Основна причина се явява аспирацията на бактериално контаминирано орофарингеално съдържимо, като честотата на аспирациите съществено нараства при: количествени промени в съзнанието, гълтателни разстройства, депресия на рефлекса за повръщане, забавено изпразване на стомаха, ограничена двигателна активност.

Колонизация и аспирация на нестерилно стомашно съдържимо се наблюдава при следните ситуации: ахлорхидрия/хипохлорхидрия; неадекватно хранене/гладуване; ентерално хранене; прием на лекарства, повишаващи pH на стомашното съдържимо (антиациди, H_2-блокери, инхибитори на протонната помпа). Ролята на рефлукса и аспирацията на нестерилно стомашно съдържимо за развитието на НкП е значително по-малка, сравнена с тази на аспирацията на орофарингеално съдържимо. При нормални условия стомахът се явява стерилен, поради киселата реакция на неговото съдържимо.

При отсъствие на ентерално хранене лигавичният слой на чревния тракт атрофира, наред с него атрофира и така наречения Gut – associated lymphoid tissue (GALT). GALT има ключова роля в защитата от проникване на микроорганизмите на чревния тракт в кръвообращението. Освен това, именно там – в лимфоцитите се секретират IgA, отговарящи за локалната защита на лигавичната обвивка в целия организъм. Съвременната медицинска наука счита за напълно доказано, че поддържането на нормалното хранене през стомашно-чревния тракт поддържа имунитета на целия организъм в нормално състояние. Съществуват голям брой изследвания, доказващи, че при критично болните с изгаряния, тежки травми, заболявания на органите в коремната кухина, микробната транслокация е по-често срещана [18,19].

Рискови фактори за развитие на НкП:

– ***от страна на пациента***: възраст над 60 год.; мъжки пол; тютюнопушене; заболявания на органи от дихателната система; други заболявания – сърдечно-съдова недостатъчност, захарен диабет, бъбречна недостатъчност, алкохолизъм; недохранване; кома; политравма, черепно-мозъчна травма (ЧМТ); изгаряне; метаболитна ацидоза; огнище на инфекция в организма, потенциален източник на хематогенна дисеминация; лоша хигиена на устната кухина;

– ***свързани с медицински манипулации***: продължителна хоспитализация; хоризонтално положение на пациента по гръб; интубация на трахея, реинтубация, трахеостомия (въвеждане на ендотрахеалния тубус и стомашна сонда се явява предпочитан метод в сравнение с назалната интродукция – намалява риска от развитие на НкП); ИБВ ; фармакотерапия – седативни лекарства, миорелаксанти, H_2-блокери, инхибитори на протонната помпа, антиациди, глюкокортикоиди, цитостатици и други имуносупресори; продължителни и сложни, комплицирани оперативни интервенции, особено в областта на гръдна и коремна кухина; ФБС; наличие на назо-гастрична сонда (НГС) и хранене през нея; ентерално хранене; използване на венозни катетри; кръстосана инфекция (персонал);

– ***бронхоскопията*** се явява самостоятелен рисков фактор за развитие на НкП. Преминаващият през орофаринкса бронхоскоп предизвиква колонизация на долните дихателни пътища с потенциално патогенни бактерии. В добавка към това по-големият обем течност, въведена чрез бронхоскопа затруднява бактериалния клирънс в този регион

– ***седативните средства*** повишават риска от аспирация, подтискат кашличния рефлекс и толерират застоя на бронхиалния секрет. Този ефект е най-демонстративен при възрастни пациенти и тези с дисфагия.

– ***приложението на антиациди и H_2-блокери*** с цел профилактика на стрес, язви и стомашни кръвоизливи води до повишаване на

pH на стомашното съдържимо и последваща бактериална колонизация на стомашната лигавица. Приложението на сукралфат се характеризира с намаляване риска от развитие на НкП, респективно ВАП.

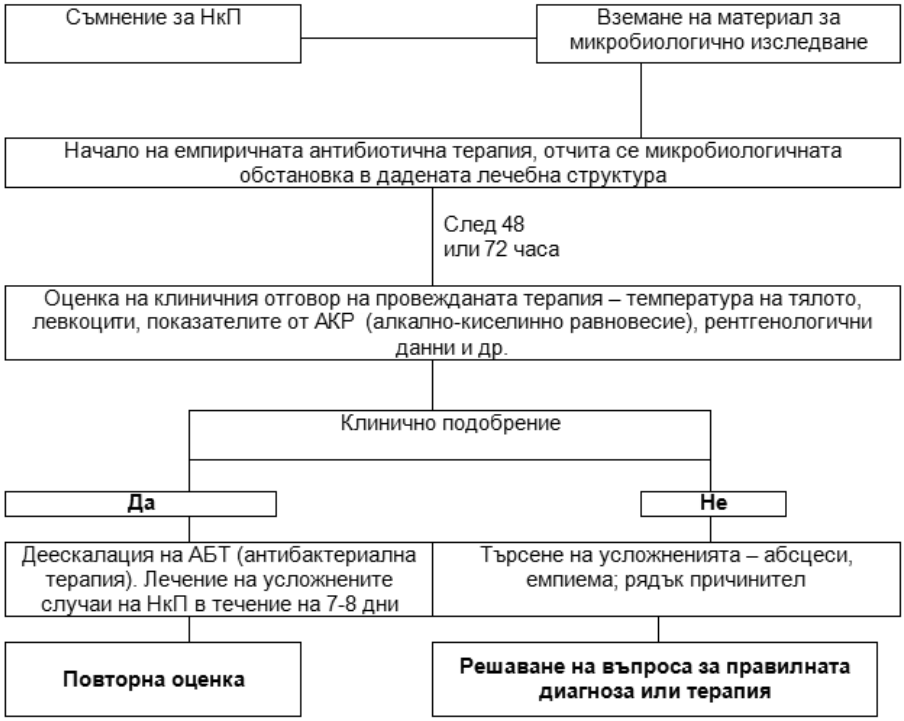
Поведение при пациенти с НкП

Алгоритъмът на поведение при пациенти със съмнение за НкП е представен схематично на фиг. 2. Решаващо значение имат:

– Диагностичните процедури, които се предприемат с цел: уточняване на диагнозата; идентификация на причинителя и оценка на тежестта на заболяването с оглед преценяване на необходимостта от ИБВ, развитието на бърза отрицателна динамика на рентгенограмата, признаци на тежък сепсис или шок, признаци на остра бъбречна недостатъчност (ОБН), фрапантна хипоксемия, нарушено съзнание [10,16];

– Неотложния и адекватен антибактериален режим (след вземане на материали за микробиологично изследване: ескалационна или деескалационна АБ терапия – по избор в зависимост от ситуацията, т. е дали се касае за рисков пациент, компрометирана с полирезистентна флора заобикаляща среда, тежест на заболяването. Деескалационната терапия представлява тройна комбинация, покриваща в най-широк спектър вероятните причинители.

Принципно при ранната НкП се прилага монотерапия. Късната НкП или НкП при пациенти с рискови фактори изисква комбинирана антибиотична терапия – до идентифициране на причинителя и неговата резистентност. Прилаганата терапия не трябва да се променя при наличие на клинични и параклинични данни за подобрение в състоянието.



Фиг. 2. Алгоритъм на поведение и лечение на пациентите със съмнение за НкП *по Craven, Paladino, Quillen* [20]

Ранната НкП с предполагаеми причинители *S.pneumoniae, H.influenzae, S.aureus* и *Enterobacteriaceae* се лекува с: цефалоспорини без антипсевдомонасна активност (цефтриаксон и цефотаксим) или беталактам без антипсевдомонасна активност (амоксицилин/клавуланова киселина, ампицилин/сулбактам или левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин или карбапенем без антипсевдомонасна активност – ертапенем [21].

Късната НкП и НкП при пациенти с повишен риск, обикновено се причинява от *P.aeruginosa, K.pneumoniae, Acinetobakter* spp. и изисква лечение с: цефалоспорин с антипсевдомонасна активност – цефепим, цефтазидим, цефоперазон или карбапенеми с антипсевдомонасна активност – имипенем, меропенем или беталактам с антипсевдомонасна активност – цефоперазон/сулбактам, пиперацилин/тазобактам или флуорохинолони с антипсевдомонасна активност – ципрофлоксацин, левофлоксацин или амикацин плюс линезолид или ванкомицин.

Допълнителната терапия при НкП включва: профилактика на ендогенно и екзогенно внесена инфекция; симптоматична и патогенетична терапия; профилактика на полиорганна недостатъчност и при развитие на такава – корекция; профилактика и лечение на септичен шок, ако се развие.

Продължителност на терапията

Традиционно препоръчителната продължителност е 14–21 дни. При стартиране с адекватна емпирична АБ терапия продължителността може да се редуцира до 8–15 дни [28]. Показател за ефективността на емпиричната антибиотична терапия се явява клиничното подобрение, което може да се наблюдава 48–72ч. след началото на терапията, ето защо в никакъв случай не трябва да се отменя започнатата терапия.

Профилактика на НкП

Превенцията и противоепидемичният контрол обхващат различни мерки, като: обучение на персонала за стриктно спазване на правилата за дезинфекция на ръцете, с цел да се редуцира риска от кръстосана инфекция; адекватна дезинфекция и стерилизация на консумативи и апарати за бронхоскопия и респираторна терапия; епидемиологичен контрол на инфекциите в интензивните отделения; обезпечаване на интензивните отделения с адекватно количество персонал за повишаване на качеството на контрола на инфекцията; при пациенти с ентерално хранене, леглото да е повдигнато откъм главата на 30–45 градуса; ентералното хранене да се предпочита пред парентералното, тъй като намалява риска от усложнения при поставяне на централен венозен катетър (ЦВК) и предпазва от атрофия на стомашната лигавица, която повишава риска от инфекция; ограничено използване, адекватно наблюдение и навременно отстраняване на инвазивните пособия; ефективна програма за контрол на локалните микробиологични и епидемиологични данни с цел намаляване на селективната АБ терапия и снижаване на риска от колонизация и инфекция с полирезистентни микроорганизми.

Профилактиката при интубация и ИБВ включва: избягване случаите на необоснована интубация; неинвазивна вентилация с положително налягане; оротрахеална интубация; налягането в маншетата на интубационната тръба да бъде над 20 см. воден стълб; при пациенти с ARDS синдром на ИБВ дихателния обем (ДО) да не превишава 6 мл/кг, за избягване допълнително увреждане на белия дроб; да се редуцира продължителността на интубация и ИБВ; да се използва протокол за оптимизирано използване на седативни средства и бързо сепариране от апаратната вентилация; постоянна аспирация на секрета в орофаринкса.

Систематизация на типичните грешки при лечението на пациенти с НкП

Грешките, допускани при лечението на пациенти с НкП могат условно да се разделят на две групи: грешки при диагностиката и грешки при лечението на НкП (Табл. 3). Преодоляването на този проблем може да се постигне чрез подобряване на комуникацията, колаборацията и взаимодействието между медицинския персонал, както и чрез изграждането на информационна система.

Табл. 3. Най-често допускани грешки в практиката

Грешки	Коментар
	При диагностиката
Грешна интерпретация на измененията в белия дроб (огнищно-инфилтративни) на рентгенограмата.	**Възможни неинфекциозни причини** за такива изменения се явяват: новообразувания, тромбоемболия на белодробните артерии, инфаркт на белия дроб, застойна сърдечна недостатъчност, ARDS, ателектаза, лекарствена пневмония; **Определящ момент в различията** на тези заболявания или патологични състояния представлява оценката на динамиката на клинико-лабораторните признаци, общото състояние на пациента и микробиологичната диагностика; За обективизиране оценката на клиничните, лабораторните и рентгенологичните данни на пациента със съмнение за НкП е целесъобразно да се използват и екипи от други сходни специалности.
Грешна оценка на резултатите от микробиологичните изследвания.	Липса на микроскопска оценка на качествата на храчката (оцветяване по Грам). **Изолираните микроорганизми трябва да имат диагностична значимост** при определена концентрация и начин на вземане на изолатите.
Технически грешки	Въвеждането на катетъра в интактните отдели на белия дроб замъглява истинската микробиологична картина.
	При избора на антимикробни лекарства
– Назначаването на антибиотични лекарства за ерадикация на етиологично незначимите микроорганизми; – Не е оправдано честото назначаване на лекарства с антианаеробна активност; – Назначаването на гентамицин, карбеницилин, цефалоспорини първо поколение; – Използването на монотерапия с ципрофлоксацин или цефалоспорини I-III поколение, без те да имат антипсевдомонасен ефект за стартова емпирична терапия на НкП при пациенти от отделение анестезиология и интензивно лечение (ОАИЛ); – Назначаване на цефалоспорини I-IV поколение за терапия на НкП, причинена от продуциращи ESBL *K.pneumoniae*	– S.*viridans; Enrerococcus* spp., *S.epidermidis* – не са причинители на НкП. Гъбите от рода Candida също не причиняват НкП, ако пациентите са с нормален имунен статус; – Ролята на анаеробите в развитието на НкП е съмнителна; – Активността на гентамицина, карбеницилина, цефалоспорини I-во поколение по отношение на причинителите на НкП в България е крайно ниска поради твърде високото ниво на устойчивост на най-вероятните причинители на НкП (*P. aeruginosa, Acinetobakter* spp., *K. pneumoniae*.) към указаните антибиотици; – Повишената резистентност на изолирания щам *K.pneumoniae* към цефалоспорините III поколение е свързана със синтеза на бета-лактамази с разширен спектър на действие (ESBL).
	При продължителността на терапията
Неоправдано честа смяна на антибиотичните лекарства в процеса на лечение; **Продължително използване** на АЛП (антимикробни лекарствени средства) до нормализацията на температурата на тялото, числото на левкоцитите в периферната кръв.	**Показания за смяна** са: – отсъствие на клинична ефективност в течение на 72 часа и персистиране на причинителя; – изолиране на причинител на НкП, резистентен към съответния, използван антибиотик. Разширяването на отделните клинико-лабораторни показатели (субфебрилитет, откашляне на гнойни храчки) или несъвпадението на рентгенологичните изменения с ерадикацията на причинителя не се явяват показание за продължение на АБТ. **Основен показател за спиране на АБТ** е: обратно развитие на комплекса клинични прояви и на дихателната недостатъчност.

При избора на дозовия режим	
Назначаване на **ципрофлоксацин в ниски дози;**	Ципрофлоксацин трябва да се назначава в доза 800 -1200 мг *iv* капково за 24 часа;
Ниски дози антибиотици при терапията на **НкП, причинена от *P. aeruginosa***.	Във връзка с високите стойности на минимална подтискаща концентрация (МПК) и риска от селектирана резистентност **трябва да се определя дозов режим на повечето антибиотици**.

Заключение

Лекуващият лекар се явява централна фигура, която взема решения въз основа на интеграция на цялата информация за пациента, касаеща основното заболяване, тежестта и динамиката на хомеостазните разстройства, рисковите фактори за развитие на инфекциозни усложнения, отговора от страна на организма към провеждащата се терапия и др.

Най-важните данни, съставящи тази „информационна система" са: набор от данни за разпространението на НкП, нейната етиологична структура и ниво, както и за профилактиката на резистентните причинители. Опитът в САЩ, редица европейски страни и у нас показва, че епидемиологичната информация представлява мощен фактор за постигане на ефективен контрол на НкП, снижаване на честотата на предотвратимите инфекции, избягването на грешки от различен характер и като краен резултат – подобряване безопасността на пациента.

Книгопис

1. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society and Infections Diseases Society of America Guidelines for the Management of adults with hospital – acquired, Ventilator associated and Healthcare – associated Pneumonia. *Am J Respir Crit care Med* 2005;**171**:388-416.
2. Гельфанд БР, Гологорский ВА, Белоцерковский БЗ, Гельфанд ЕБ, Карабак ВИ, Алексеева ЕА. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных, Москва, 2000.
3. Руднов В.А., Вентиляторассоциорованная пневмония: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и эмпирической терапии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2001-3 том 3:198-208.
4. Kirland SH, et al. The Diagnosis of Ventilator-Associated pneumonia. *Chest* 1997; **112**: 445-447.
5. Fabregas N, Ewig S, Torres A et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999 October; **54**(10):867-873
6. Fabregas N., Torres A., 10th ESA Anniversary Meeting and 24th EAA Annular Meeting. Euroanaesthesia 2002.
7. A Guide to Infection Control in the Hospital. An official publication on the International Society of Infection Diseases 2nd Edition. Editors: R. Wenzel, T. Brewer, J-P Butzler. BC Deckler Inc Hamilton. London, 2002.
8. Hospital acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis, Assessment of Severity, Initial Antimicrobial Therapy, and Preventative Strategies. A Consensus Statement. Official Statement of the American Thoracic Society, Adopted by the ATS Board of Directors, November 1995.
9. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia, Centers for Disease Control and Prevention MMWR, 19997; **46**(R1):1:79.
10. Vincent Jean-Louis, Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet* ; **361**, June 14, 2003.
11. Проценко ДН, Нозокомиальная пневмония с позиции анестезиолога-реаниматолога. Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ, Городская клиническая больница №7, Москва.
12. XVI Национална Конференция по хирургия-доклади, Следоперативни усложнения в хирургията, 16-19 октомври 2008 г. Пловдив, Парк хотел „Санкт Петербург; под редакцията на проф. д.м.н. Дамян Дамянов – Медарт, Издателство на Съюза на учените в България, София, 2008 г.
13. Гельфанд БР, Белоцерковский БЗ и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии, Методические рекомендации. Утверждены на соглашательны конференции РАСХИ, июнь 2003.

14. Чучагин АГ, Синопальников АИ и др.Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике, Пособие для врачей 2005.
15. Гельфанд БР, Белоцерковский БЗ и др. Нозокомиальная пневмония больных в отделении реанимации и интензивной терапии: диагностика и антимикробная химиотерапия. *Consilium medicum*. 2008; X (3) Болезни дихательной системы.
16. S Gibot, A Cravoisy, B Levy et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia. *Engl J Med* ; **350** (5):451-458.
17. Белобородков В.Б. Нозокомиальная пневмония, связанная с искуственной вентиляции легких и проблема лечения резистентной грамположительной флоры. – *Consilium medicum*, 2004;16 (4).
18. Ермалаева АС, Абакумова ММ. Искуственой питание в неотложной хирургии и травматологии, Москва НИИ скорой помощи им, „Н.В.Склифосовского", 2001;389с.
19. Мальцева ЛА, Усенко ЛВ и др. Современныи взгляд на интензивную терапию политравмы: место перфторана в комплексной терапии – Методические рекомендации, Днепропетровск, 2003.
20. Craven DE, Paladino R, Mc Quillen, Healthcareassociated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infec Dis Clin North Am* 2004; **18:** 939-62.
21. Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital –acquired infections. *Am J Med* 2003; **115**: 582-4.
22. Hubmayr RD. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU – Acquired Pneumonia. Illinois. May.2002 *Intensive Care Med* 2002;**28:** 1521-1536.
23. Sandimmenge A, Diaz E, Bodi E, Rello J. Therapy of Ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach on the ten rules of "The Tarragona strategy". *Intensive Care Med* 2003; **29;** 876-883.
24. Яковлев СВ, Яковлев ВП. Короткий справочник по антимикробной химиотерапии, Москва 2002: 61-63.
25. Gruson D, Hilber G, Vargas F et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical ICU. Impact on the incidence of ventilator associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Care Med* 2000;**162**(PTL):.837-843.
26. Knaus WA, Draper EA et al. Apache II: A Severity of Disease Classification System. *Crit Care Med* 1985;**13**: 818-29.
27. Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment of outcome for hospitalised Patients. Clin Infect Dis 2000; **31**(Suppl.4):S131-S138.
28. Chastre J,Wolff M et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic Therapy for VAP in adults. A randomised trial. *JAMA* 2003; **290**: 2588-2598.
29. Sigh S, Kapadia F. An update on nosocomial pneumonia and its management. *Inian. Journal of Critical Care Medicine*, January-March 2001; 5-1.
30. Захариева Б, Стоилова Й, Кеворкян А и др. Антибактериални филтри в превенцията на нозокомиалните пневмонии при пациенти на механична белодробна вентилация – *Нозокомиални инфекции* 2004; **1** (2): 33-37.

Проучване върху динамиката на етиологичната и клиничната структура на нозокомиалните инфекции в България през периода 1982–2008 г.

Й. Митова*, Н. Рибарова

Катедра по епидемиология, МУ, София

Key words:
nosocomial infections, dynamics, etiological structure, clinical localization;

Ключови думи:
нозокомиални инфекции, динамика, етиологична структура, клинична локализация

A STUDY ON THE DYNAMICS OF THE ETIOLOGICAL AND CLINICAL STRUCTURE OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN BULGARIA,1982 – 2008

Y. Mitova, N. Ribarova*

Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

Summary. Nosocomial infections currently represent one of the major causes of morbidity and mortality not only in the developing countries but also in the industrialized world. The aim of the present study is to outline the dynamics of the etiological structure, the proportion of the leading clinical forms, the level of etiological diagnostics, and the disease rate (per 100 treated patients) of nosocomial infections in the Bulgarian hospital wards during the three sub-periods of the studied one (1982-2008): the 1980s, the 1990s, and the first several years of the 21st century. The results of our study point out that in the total structure of the nosocomial infections by clinical localization, the proportion of the indicative clinical forms (nosocomial pneumonia, infections of the urinary tract, surgical site infections and sepsis) has increased for the period under study. The proportion of *Staphylococcus* spp. in the total etiological structure of nosocomial infections decreased from 33,4 % during the 1980s to 22,6 % in the 2000-2008 period. From the 80s to date there is a nearly 5-times increase of the weight of non-fermentative Gram-negative bacilli. The level of etiological diagnostics of nosocomial infections in the 2000-2008 does not show a sharp increase in the proportion of etiologically confirmed infections.

Увод

Нозокомиалните инфекции (НИ) се явяват една от основните причини за заболяемост и смъртност в съвременното общество, не само в развиващите се, но и в промишлено развитите страни в света [1]. Създаването и внедряването в медицинската практика на нови видове медицинско (терапевтично и диагностично) оборудване, използването на множество нови лекарствени средства, имащи имуносупресивни свойства, изкуственото подтискане на имунитета при трансплантация на органи и тъкани – тези, а също и много други фактори, не само повишават риска от разпространение на инфекции сред хоспитализираните пациенти и персонала на лечебните учреждения, но и водят до същест-

* Email: drmitova@mail.bg

вени промени в тяхната характеристика и разпространение [2,3,4,5]. Целта на настоящото проучване е да очертае динамиката в етиологичната структура, относителния дял на водещите клинични форми, нивото на етиологична диагностика, както и заболяемостта (на 100 лекувани пациенти) от НИ в болничните заведения на България през трите подпериода на разглеждания период 1982–2008 г.: 80-те, 90-те години на 20 век и през първите години на 21-то столетие.

Материали и методи

При епидемиологичния анализ са използвани данни от собствени проучвания и официалните данни от автоматизираната информационна система "Вътреболнични инфекции", която обхваща всички болници в България, за периода 1982–2008 г. При анализа и интерпретацията на събраната информация е приложен комплексният епидемиологичен метод. При статистическата обработка на данните са използвани методи от алтернативния анализ – оценка и сравняване на относителни дялове при уровен на значимост P = 0,05.

Резултати и обсъждане

Епидемиологията и превенцията на НИ е относително нова област от научното познание, получила признание през 70-те години на 20 век в развитите страни [6,7]. НИ в България, независимо от частичната им диагностика и регистрация, те са широко разпространени, с голямо здравно, социално и икономическо значение за обществото [3,6,7].

Статистическата обработка на официалната информация за периода 1982–2008 г. показва, че честотата на регистрираните НИ сред хоспитализираните болни в България е 1,52 % (гранични стойности от 0,95 % (1982 г.) до 2,11 % (1999 г.). Средната честота на регистрираните НИ сред лекуваните болни за периода 2000-2008 г. е 1,45 % с гранични стойности между 1,12 % (2008 г.) и 1,99 % (2000 г.), като бележи плавна тенденция към снижаване (фиг.1). За да се очертае тенденцията в динамиката на клиничната структура на НИ през разглеждания период, ролята на някои групи микроорганизми в етиологичната структура на НИ, както и нивото на етиологична диагностика в страната в началото на 21 век, сме разделили периода 1982–2008 г., съобразно спецификата на действащите социално-икономически механизми в България, на три подпериода: 80-те, 90-те години на 20 век и 2000–2008 г.

На фиг. 2 са сравнени относителните дялове на основните клинични форми на НИ в България за трите избрани подпериода. Водеща клинична форма за всички тези периоди са инфекциите на ГДП, като тяхната тежест е била особено голяма през 90-те години на 20 век. Впечатление прави нарастващият през годините относителен дял в общата структура на НИ по клинична локализация на т.нар. индикаторни инфекции или тези, които определят здравната, социалната и икономическата тежест на НИ, а именно нозокомиалните пневмонии (НП), нозокомиални инфекции на уринарния тракт (НИУТ), инфекциите на хирургичната рана (ИХР) и нозокомиалния сепсис (НС). НП заема 12 % относителен дял в общата структура на НИ по клинична локализация през 80-те години, а през периода 2000–2008 г. този показател достига 16,61 %. Относителният дял на НИУТ през разглежданите периоди също отбелязва известен ръст – 10,2 % през 80-те години, 9,97 % през 90-те години и 11,43 % в началото на 21 век. Въпреки незадоволителната регистрация на най-тежката и социално значима клинична форма на НИ – нозокомиалния сепсис в нашата страна, относителният ù дял е нараснал от 0,8 % през 80-те години до 2,71 % за периода 2000–2008 г. или повече от три пъти ($p < 0,05$). Стабилна остава през целия разглеждан период относителната тежест на ИХР в клиничната структура на НИ (13,9 % за периода 1982–1989 г., 11,14 % за периода 1990–1999 г. и 13,95 % за периода 2000–2008 г.).

Впечатление прави рязкото намаляване на относителния дял на чревните инфекции (от 7,4 % през 80-те години до 3,35 % в първите години на 21 век) и на кожните инфекции (от 10,5 % през 80-те години до 2,7 % през периода 2000–2008 г.). Снижението на заболяемостта от чревни инфекции и регистрираният спад в относителната тежест на тази клинична форма в последно време се дължат на все по-малкия брой

епидемични взривове, причинени от облигатнопатогенни чревни бактерии.

Динамиката на относителните дялове в етиологичната структура на НИ на някои групи микроорганизми през 80-те, 90-те години на 20 век и през периода 2000–2008 г. е проследена на фиг. 3. *Staphylococcus* spp. продължава да има водеща роля като причинител на нозокомиална патология, но неговият относителен дял в общата етиологична структура на НИ намалява – от 33,42 % през 80-те години, до 27,96 % през 90-те години на 20 век и 22,65 % през периода 2000–2008 г. Значението на другите Gram(+) бактериални причинители, особено на *Enterococcus* spp. нараства – от 7,8 % през 80-те години до 8,75 % през последните години [1,2,6,7].

Бактериите, принадлежащи към сем. *Enterobacteriaceae*, особено условно патогенните видове, се изолират с висока честота от клиничен материал при наличие на нозокомиална клинична форма през целия наблюдаван период. За периода 2000–2008 г. се отбелязва известено снижение в относителния дял на тази група бактерии – до 40,2 %, за разлика от 90-те години на миналия век, когато са причинили 45,18 % от регистрираните НИ [1,2,5].

Когато се говори за тенденция в етиологичната структура на НИ в началото на 21-то столетие, трябва да се отбележи интензивното нарастване на относителния дял, респективно на тежестта на Gram (–) неферментативни бактерии (особено на *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) като причинители на нозокомиални клинични форми. От 80-те години до днес се отбелязва тяхното почти 5-кратното нарастване – от 4,03 % до 18,87 % ($p < 0.05$). Можем да предположим, че тази тенденция ще се запази и в бъдеще във връзка с голямата екологична пластичност на тези микроорганизми и произтичащата от това тяхна способност да се адаптират добре в болничната среда, изработвайки механизми на резистентност спрямо антимикробни средства и други химични субстанции.

Отделенията за интензивна терапия и реанимация (ОИТР) са най-рисковите болнични отделения по отношение възникване на НИ. На фиг. 4 е представена динамиката в относителните дялове на водещите причинители на НИ в тези отделения в България за периода 1990–2008 г. На фигурата се вижда нарастването през годините на относителната тежест на Грам (–) неферментативни бактерии – *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., което е основно за сметка на относителния дял на *E.coli* и някои други членове на сем. *Enterobacteriaceae*. От 1998 г. *Pseudomonas* spp. е водещ причинител на НИ в ОИТР като например през 2001 г. неговият относителен дял е 25,22 %, докато през 1991 г. е само 10,1 %. След 1999 г. *Acinetobacter* spp. е вторият по важност изолат от клиничен материал при пациенти с хоспитално придобита инфекция в ОИТР. За сравнение – през 1990 г. този микроорганизъм заема седмата позиция по относителен дял в етиологичната структура на НИ в тези отделения с 4,63 %. През 2008 г. този относителен дял достига 14,56 % [5].

Основна роля за успехите на програмите за превенция и контрол на НИ в България и по света, в терапията и в снижението на леталитета от тази група инфекции има нивото на етиологично диагностициране на НИ. Неадекватната преценка на значимостта на проблема „нозокомиални инфекции", недостатъчната мотивация, компетентност и подготовка на медицинските кадри в нашата страна създадоха условия, както за частичната регистрация на тези заболявания, така и за частичното им етиологично дешифриране.

Проследявайки нивото на етиологично диагностициране на НИ през 80-те , 90-те години на 20 век и през периода 2000–2008 г. в България за съжаление не показва рязко повишаване на относителния дял на етиологично доказаните инфекции в началото на 21 век, въпреки по-добрите възможности на микробиологичните лаборатории за диагностика и идентификация (фиг. 5). Така например, през 80-те години на миналия век НИ, при които има изолиран етиологичен агент са 46,7 %, а в началото на 21 век са 49,03 %, като наблюдаваното известно повишаване в нивото на диагностиката се дължи на намаляване на относителния дял на недоказаните случаи, т.е. тези, при които, въпреки че е взет материал, не е изолиран причинител. Процентът на неизследваните етиологично НИ продължава да

бъде обезпокояващо висок – 29,48 % през 80-те години срещу 32,13 % през периода 2000–2008 г. Този факт поставя акцента върху клиничните лекари и необходимостта да се предприема етиологично дешифриране по отношение на на всеки казус НИ и съответния подход в терапията, превенцията и контрола на тази социално и здравно значима за обществото група заболявания. Не трябва да се пренебрегва и икономическата страна на проблема, свързана с удължаване на болничния престой, с използването на скъпа медицинска апаратура и скъпо струващи антимикробни и други терапевтични средства за овладяване на всяка една възникнала инфекция. Трябва все пак да се отбележи положителната тенденция, която се наблюдава от 2005 г., показваща ниво на етиологична изолируемост спрямо всички регистрирани НИ над 50 %, което потвърждава съждението относно подобряването на условията и организацията на работа в съответните лаборатории (етиологично доказани НИ: 2005г. – 50,01 %, 2006 г. – 52,91 %, 2007 г. – 52,41 %, 2008 г. – 52,96 %).

Анализът на представените данни дава основание да се направят следните по-съществени изводи:

1. Честотата на разпространение на НИ сред хоспитализираните болни в България за периода 1982–2008 г. е 1,52 %
2. Клиничната структура на НИ в България за трите подпериода: 80-те години, 90-те години на 20 век и първите години на 21-то столетие показва следните особености:

– Водеща клинична форма за всички тези периоди са инфекциите на ГДП, като тяхната тежест е била особено голяма през 90-те години на 20 век;

– В общата структура на НИ по клинична локализация нараства ролята на индикаторните клинични форми – НП, НИУТ, ИХР и НС:

- Нозокомиалната пневмония заема 12 % относителен дял в общата структура на НИ по клинична локализация през 80-те години, а през периода 2000–2008 г. този показател е 16,61 %.
- Относителният дял на НИУТ през разглежданите периоди също отбелязва известен ръст – 10,2 % през 80-те години, 9,97 % през 90-те години и 11,43 % в началото на 21 век.
- Относителният дял на нозокомиалният сепсис в нашата страна е нараснал от 0,8 % през 80-те години до 2,71 % за периода 2000–2008 г. или повече от три пъти. ($p < 0.05$).
- Относителната тежест на ИХР в клиничната структура на НИ остава относително стабилна (13,9 % за периода 1982–1989 г., 11,14 % за периода 1990–1999 г. и 13,95 % през периода 2000–2008 г.).

– Рязко намалява относителният дял на чревните инфекции (от 7,4 % през 80-те години до 3,35 % в първите години на 21 век) и на кожните инфекции (от 10,5 % през 80-те години до 2,7 % през периода 2000–2008 г.).

3. Етиологичната структура на НИ в България в началото на 21 век показва различия от същата през 80-те и 90-те години на 20 век:

– Относителният дял на *Staphylococcus* spp. в общата етиологична структура на НИ намалява – от 33,42 % през 80-те години до 27,96 % през 90-те години на 20 век и 22,65 % през периода 2000–2008 г.;

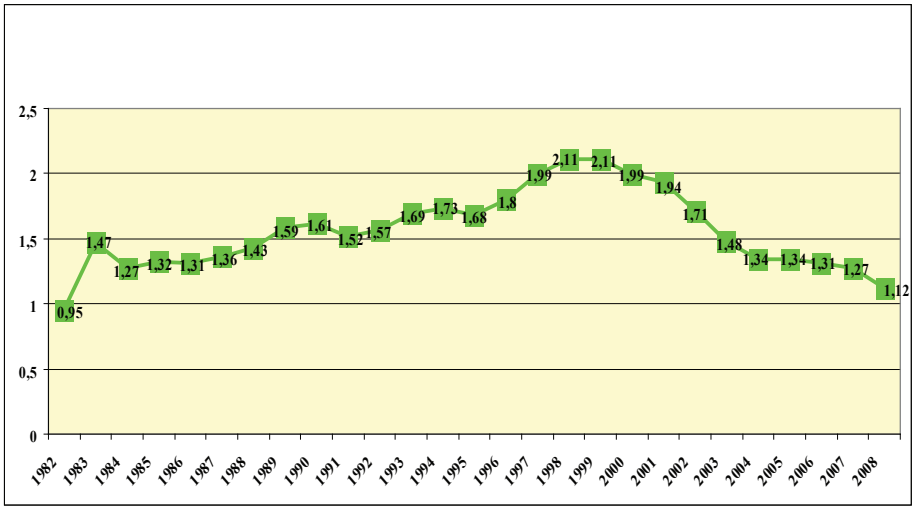
– Значението на другите Грам-позитивни микроорганизми (приоритетно на *Enterococcus* spp.) нараства – от 7,8 % през 80-те години до 8,75 % през последните години;

– Бактериите, принадлежащи към сем. Enterobacteriaceae, особено условно патогенните видове, се изолират с висока честота от клиничен материал при наличие на нозокомиална клинична форма през целия наблюдаван период;

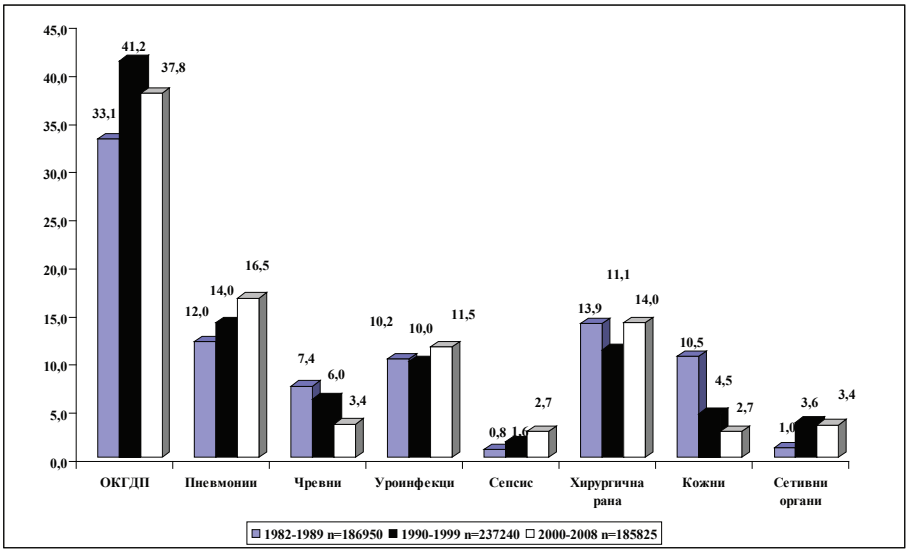
– От 80-те години до днес се отбелязва почти 5-кратно нарастване (от 4,03 % до 18,87 %) на тежестта на Gram (–) неферментативни бактерии (особено на *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) като причинители на НИ.

4. Нивото на етиологично диагностициране на НИ през периода 2000–2008 г. не показва рязко повишаване на относителния дял на етиологично доказаните инфекции, въпреки по-добрите възможности на микробиологичните лаборатории за диагностика и идентификация. Етиологична диагноза има при 49,03 % от регистрираните НИ, етиологично недоказани са 18,83 %, неизследвани – 32,13 % (за сравнение същите цифри за 80-те години на 20 Век са съответно 46,7 %, 23,82 % и 29,48 %).

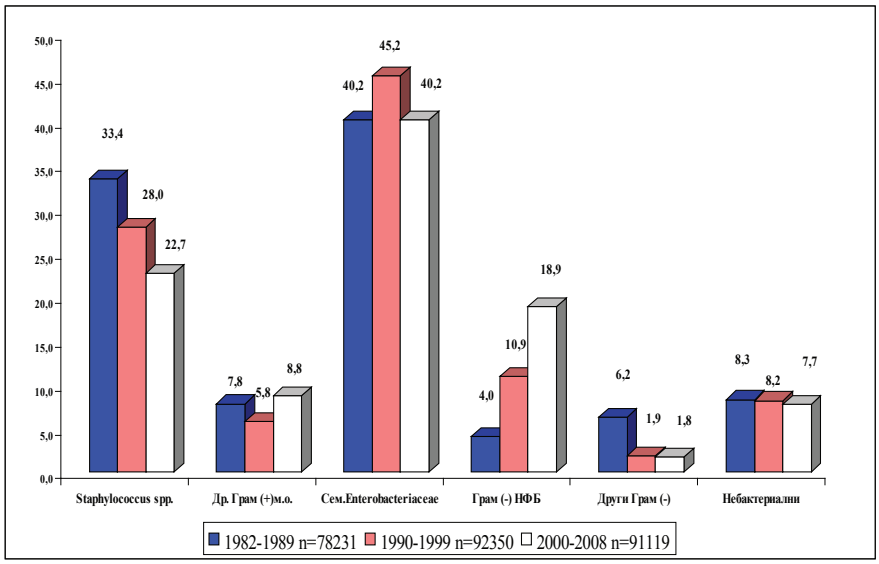
5. Проследявайки нивото на етиологично диагностициране на НИ за периода 2000–2008 г. се забелязва известна положителна тенденция, започнала от 2005 г. и показваща ниво на етиологична изолируемост спрямо всички регистрирани НИ над 50 %, което потвърждава съждението относно подобряването на условията и организацията на работа в съответните лаборатории (2005 г. – 50,01 %, 2006 г. – 52,91 %, 2007 г. – 52,41 %, 2008 г. – 52,96 %).



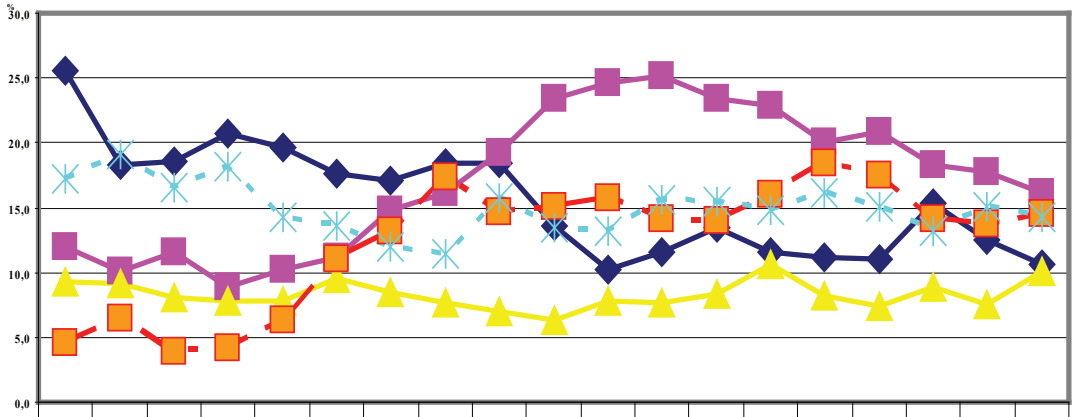
Фиг. 1. Честота на НИ (на 100 лекувани пациенти в болничните заведения на България) за периода 1982–2008 г.



Фиг. 2. Структура (%) на НИ в Р България според тяхната клинична локализация

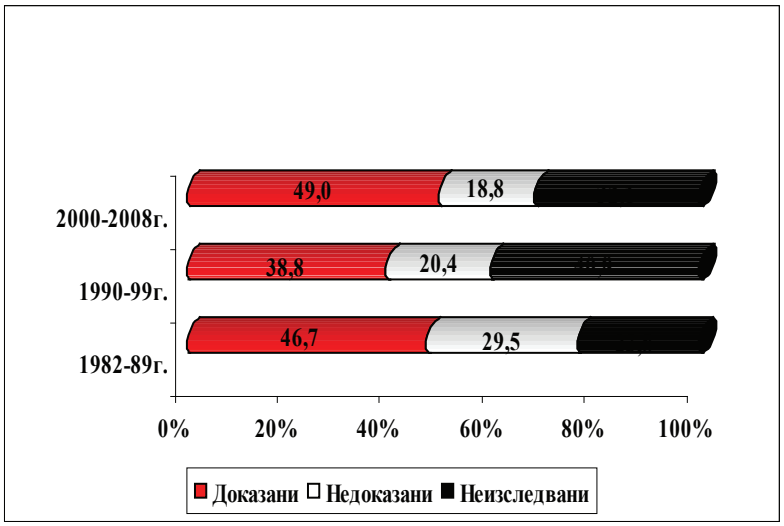


Фиг. 3. Етиологична структура (%) на НИ в Р България



	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008 година
E. coli	25,5	18,3	18,5	20,7	19,7	17,6	17,1	18,4	18,4	13,7	10,3	11,5	13,5	11,6	11,1	11,0	15,3	12,6	10,6
Pseudomonas spp.	12,0	10,1	11,6	8,8	10,2	11,2	14,7	16,1	19,2	23,4	24,6	25,2	23,4	22,8	20,0	20,9	18,2	17,7	16,2
Klebsiella spp.	9,3	9,2	8,1	7,8	7,8	9,6	8,5	7,7	7,0	6,3	7,8	7,6	8,3	10,6	8,2	7,4	8,9	7,5	10,1
Acinetobacter spp.	4,6	6,5	3,9	4,2	6,3	11,0	13,2	17,3	14,7	15,1	15,7	14,1	14,0	16,0	18,4	17,5	14,2	13,8	14,6
Staphylococcus spp.	17,2	19,1	16,6	18,2	14,2	13,6	11,9	11,4	15,8	13,4	13,2	15,6	15,5	14,7	16,1	15,0	13,2	15,1	14,2

Фиг. 4. Динамика в относителните дялове (%) на водещите причинители на НИ в ОИТР в България (1990–2008 г.)



Фиг. 5. Ниво на етиологична диагностика на НИ в България

Книгопис

1. Андонов, П. Вътреболнични инфекции, София, 1986, Мед. и физк., 260 стр.
2. Драганов, П., П. Георгиев, Т. Димитрова, Н. Рибарова, Н. Вълканова, Й. Стоилова. "Епидемиологията като университетска наука", Национален научно-теоретичен симпозиум "Теорията на епидемиологията – основа за ефективна борба със заразните болести" – София, 14.05.2004 г., Сборник, стр. 5–12.
3. Рибарова Н. Нозокомиални инфекции в България през периода 1990–2002 г. *Съвременна медицина*, 2005; 2:17–25; II-ри Нац. Симпозиум по ВБИ и дезинфекция, 29–31.10.2003 г.
4. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary. *Am J Infect Control* 2007;**35**:290–301.
5. Mayhall CG, editor. Hospital Epidemiology and Infection Control. 3rd edition, Williams & Wilkins, 2004, 183–194.
6. Wentzel RP, editor. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4 nd edition, Williams & Wilkins, 2003, 161–189.
7. WHO/CDS/CSR/EPH, Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide. 2nd edition, 2002,12.

Етиологична структура на инфекциите на хирургичната рана в България през 2000-2008 г. в хирургичните отделения – общ профил

Й. Митова[1]*, Н. Рибарова[1], М. Минев[2]

[1]*Катедра по епидемиология – МУ София;*
[2]*Втора хирургия – V МБАЛ, София*

Key words:
nosocomial infections, surgical site infection, etiological structure, general and abdominal surgical wards
Ключови думи:
нозокомиални инфекции, инфекции на хирургичната рана, етиологична структура, отделения по обща и коремна хирургия.

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF SURGICAL SITE INFECTIONS AT GENERAL SURGICAL WARDS IN BULGARIA, 2000 – 2008

Y. Mitova[1], N. Ribarova[1], M. Minev[2]*
[1]Department of Epidemiology, Medical University – Sofia
[2] Second Surgical Ward – 5th MBAL, Sofia

Summary. Surgical site infection is not only a health but also a significant social and economic problem. The purpose of the study is to examine the role of the various microorganisms in the etiological decoding of nosocomial infections of the surgical site (SSI) at general surgical hospital wards in Bulgaria for the 2000–2008 period. Gram-negative aerobic organisms were dominant in the general surgical hospital wards (64,3 %) during the period under study. In 30,7 % of the SSI cases E.coli was isolated, and more rarely *Pseudomonas* spp. was found – 8,4 %. The results of our study point out that the nosocomial infections developed after a colorectal surgery were caused mainly by E.coli. (41,86 %).

Увод

Постоперативната ранева инфекция освен здравен е и значителен социален и икономически проблем. През периода 2000-2008 г. по статистическите данни за страната общо 4 749 771 души са били подложени на хирургична интервенция. Проучванията в световен мащаб сочат, че 2 до 5 % от оперираните болни развиват инфекции на хирургичната рана [1,2,5,7,9]. Целта на настоящото проучване е да проследи ролята на различните микроорганизми в етиологичната структура на инфекцията на хирургичната рана (ИХР) в хирургичните отделения (ХО) – общ профил в България през периода 2000-2008 г.

*Email: drmitova@mail.bg

Материали и методи

Използвани са официални статистически данни от автоматизираната информационна система "Вътреболнични инфекции" за периода 2000–2008 г. Проучване върху етиологичната структура на възникналите нозокомиални инфекции (НИ) е проведено във II-ро хирургично отделение на Клиника по обща и коремна хирургия на N1 МБАЛ в град А чрез обработка и анализ на данните от сведение 3-0.5 за периода 01.01.2006 – 31.12.2007 г.

При интерпретацията на събраната информация е приложен комплексният епидемиологичен метод, включващ и метода на епидемиологичния анализ. При статистическата обработка на данните са използвани методи от алтернативния анализ – оценка и сравняване на относителни дялове при уровен на значимост P = 0,05

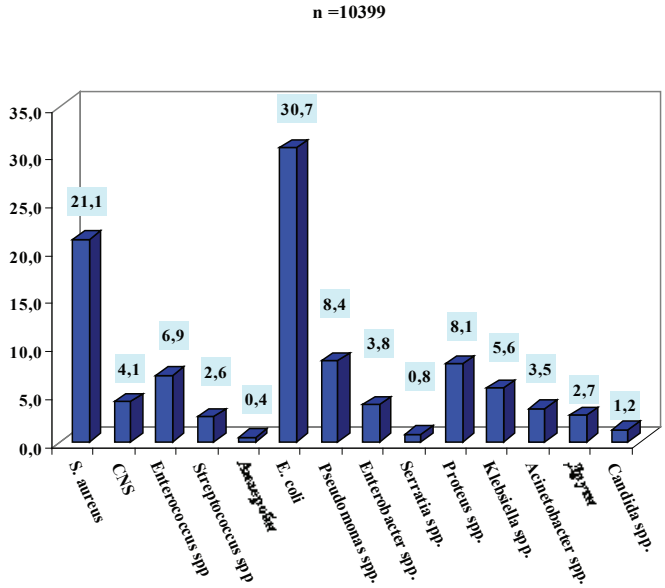
Резултати и обсъждане

Наличието на хирургична рана практически нивелира всички защитни бариери на кожата и лигавиците на макроорганизма (наличие на рогов слой, pH на повърхността на кожата и др.) и създава "входна врата" за микроорганизмите. Бактериалната колонизация на раната може да настъпи на различни етапи, поради което е прието да се разделя на първична бактериална колонизация, когато микроорганизмите попадат в раната по време на хирургичната интервенция и вторична, свързана с нарушаване на правилата на асептиката и антисептиката при различни манипулации (превръзка, смяна на дренажа и др.). Трудно е, обаче, да се прогнозира ще се развие ли инфекциозен процес или не. В случаи, когато микробната контаминация надвишава определено критично ниво (което е относителна величина, тясно свързана с функционалното състояние на увредените тъкани и патогенността на микроорганизма), се развива инфекция. Класическият труд на Дж. Александър и Р. Гуд постановява критично ниво на количество микроорганизми на 1g. тъкан, равно на 10^5 микроорганизми [6].

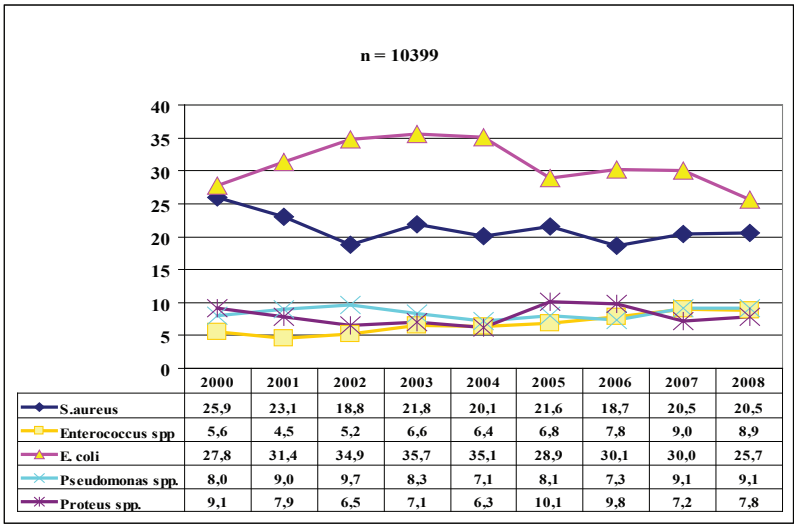
ИХР е проблем, засягащ тежко болничните отделения с хирургичен профил, където се явява основна клинична форма. Спектърът на причинителите е вариабилен и зависи в голяма степен от профила на отделението (гръдна хирургия, кардиохирургия, обща и коремна хирургия, ортопедия и т.н.).

В хирургичните отделения през последните десетилетия настъпиха съществени промени в етиологичната структура на хирургичните раневи инфекции. Успоредно със стафилококите нарасна ролята и на Грам-негативните микроорганизми като етиологични фактори за хирургичните раневи инфекции. В ХО – общ профил доминират Грам-негативните аероби – 64,3 %. При 30,7 % от случаите с ИХР се изолира *E. coli* и по-рядко *Pseudomonas* spp. – 8,4 %, *Proteus–Providentia-Morganella* – 8,1 %, *Klebsiella* spp. 5,6 %. Значителен е относителният дял и на стафилококите – 25,2 % (фиг. 1).

Динамиката в относителния дял на основните причинители на ИХР в ХО – общ профил показва, че през всички наблюдавани години *E. coli* заема водещата позиция, следван от *S. aureus*, като в относителния дял на последния се наблюдава леко снижаване – от 25,9 % през 2000 г. до 18,7 % през 2006 г. и 20,5 % през 2008 г. Нараства ролята на *Enterococcus* spp в тези отделения – от 5,6 % относителен дял през 2000 г. до 9,0 % през 2007 г. и 8,9 % през 2008 г. (фиг. 2)



Фиг. 1. Етиологична структура (%) на ИХР в България в ХО-общ профил (2000–2008 г.)



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
S.aureus	25,9	23,1	18,8	21,8	20,1	21,6	18,7	20,5	20,5
Enterococcus spp	5,6	4,5	5,2	6,6	6,4	6,8	7,8	9,0	8,9
E. coli	27,8	31,4	34,9	35,7	35,1	28,9	30,1	30,0	25,7
Pseudomonas spp.	8,0	9,0	9,7	8,3	7,1	8,1	7,3	9,1	9,1
Proteus spp.	9,1	7,9	6,5	7,1	6,3	10,1	9,8	7,2	7,8

Фиг. 2. Динамика в относителния дял (%) на водещите причинители на ИХР в ХО – общ профил в България (2000–2008 г.)

Според данните на CDC Атланта, САЩ, честотата на постоперативните инфекции на хирургичната рана в хирургичните отделения – общ профил е 1,9 на 100 изписани болни [3,8]. Нашите статистически данни сочат, че 0,9 на 100 изписани болни развиват такава клинична форма на НИ. Този процент не отразява действителното състояние на проблема в страната, поради непълната регистрация на НИ.

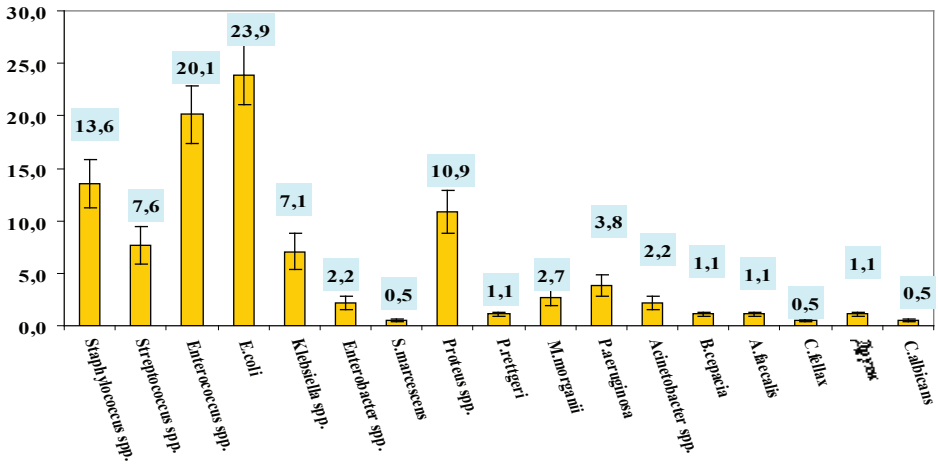
Диагностиката на нозокомиалната ранева инфекция се базира преди всичко на класически клинични симптоми като хиперемия около раната, локално повишение на температурата, локален болков синдром, оток, серозен, кръвенист или гноен секрет от раната [3,4,10]. Наред с тези симптоми могат да присъстват и други, като промяна в цвета на тъканите и краищата на раната, необичайна „раздираща" болка в раната, формиране на абсцес и др.

Анализът на данните от официалната регистрация на НИ за периода 01.01.2006 г. – 31.12.2007 г. във II-ро хирургично отделение на Клиника по обща и коремна хирургия на N1 МБАЛ в град А показва, че в отделението са лекувани 3 974 пациенти, от които 246 са развили НИ – честота 6,3 %.

Разпределението по клинична локализация сред популацията с придобита НИ е както следва: с ИХР са 72 % (184), с нозокомиална инфекция на уринарния тракт (НИУТ) – 11,6 % (27), с нозокомиален сепсис (НС) – 9,2 % (18), с интрабдоминална инфекция – 4,8 % (12), с инфекция на горните дихателни пътища – 2 % (4) и с нозокомиална пневмония (НП) – 0,4 %.

Инфекциите на хирургичната рана са водещата нозокомиална клинична форма. На фиг. 3 е онагледена етиологичната структура на регистрираните в отделението за периода 184 ИХР. Бактериална етиология е установена в 99,5 % от случаите. Грам-негативните бактерии доминират като изолати от раневи секрет с 58,2 %. Водещ причинител на ИХР е *E. coli* с 23,9 %. Впечатление прави високият относителен дял на *Enterococcus* spp. – 20,1 %. В 75,7 % от случаите като етиологичен агент е изолиран *E. faecalis*, а в 24,3 % – *E. faecium*. Данните по отношение на антимикробната резистентност на изолираните щамове *E. faecium* показват, че те са чувствителни само към гликопептидни антибиотици (Vancomycin, Teicoplanin), което представлява сериозен терапевтичен проблем и оскъпява лечението на пациентите. Третата позиция в етиологичната структура на ИХР в отделението заемат *Staphylococcus* spp. с 13,6 %, като в 92 % от случаите е изолиран *S. aureus*, докато CNS имат по-незначителна роля по отношение на тази патология. Следващите по значимост изолати от клиничен материал са *Proteus* spp. (основно *P. mirabilis* – в 90 % от случаите) с 10,9 % и *Steptococcus* spp. (основно β-хемолитични *Steptococcus* от група B и C) със 7,6 %.

На таблица 1 са представени данните от



Фиг. 3. Етиологична структура (%) на ИХР във II-ро хирургично отделение на Клиника по обща и коремна хирургия на N1 МБАЛ в град А (01.01.2006 г. – 31.12.2007 г.)

нашето проучване на ИХР в хирургичното отделение – общ профил относно най-честите причинители на НИ в зависимост от извършената хирургична интервенция.

Резултатите от нашето проучване сочат, че възникналите НИ след колоректална операция са причинени приоритетно от *E.coli* (41,9 %) и *Enterococcus* spp.(32,6 %). Същите микроорганизми са доминиращи причинители на НИ след холецистектомия, като определено място и роля след този вид хирургична интервенция, според данните от нашето проучване, има и *Klebsiella* spp. *E.coli* се изолира с най-висока честота от клиничен материал и след извършени хирургични операции по повод илеус, херния и стомашно-тънкочревни резекции/анастомози. *Staphylococcus* spp. (24,1 %) е доминиращ агент по отношение на възникване на НИ след хирургични интервенции по повод фистули, фисури и кисти, а *Proteus* spp**.** (в 17,6 % от случаите) и *Enterococcus* spp. (в 14,7 %) при диабетни гангрени. Резултатите от нашето проучване във II-ро ХО-общ профил на МБАЛ N1 сочат, че за периода няма изолирани VRE.

Според данните на Националния сървейланс на НИ на САЩ удължаването на болничния престой при възникване на ИХР е средно 7,3 дни, на НП – 5,9 дни, на НС – 7,4 дни, на НИУТ – 1 ден и на НИ с друга локализация – 4,8дни [8].

Според базата данни на НЦЗИ за 2007 г. разходите на градските МБАЛ са както следва : за 1 леглоден – 85.41 лв., за 1 лекарстводен – 18.51 лв. и 1 храноден – 2.07 лв. или общо – 105.99 лв.

Ако приложим тези данни към регистрираните НИ в проученото хирургично отделение – общ профил ще получим, че за 2006 г. в отделението са изразходвани 98 212 лв., а през 2007 г. – 67 865 лв. за престой и лечение на болнично придобитите инфекции (табл.2). Тези резултати не отчитат факта, че при изолиране на полирезистентни към антимикробни средства микроорганизми, терапията на пациента се провежда със скъпоструващи медикаменти, сумата от които надхвърля осреднената стойност от 18,51 лв.

Изводи:

Анализът на представените данни дава основание да се направят следните по-съществени изводи:

1. Етиологичната структура на ИХР в България (2000–2008 г.) в рискови болнични отделения показва водещата роля на Gram (–) бактерии: *E.coli* и *Pseudomonas* spp.

2. В ХО – общ профил доминират Грамнегативните аероби – 64,3 %, като при 30,7 % от случаите с ИХР се изолира *E. coli* и по-рядко *Pseudomonas* spp. – 8,4 %. Значителен е относителния дял и на стафилококите – 25,2 %. Нараства ролята на *Enterococcus* spp в тези отделения – от 5,6 % относителен дял през 2000 г. до 8,9 % през 2008 г.

3. Резултатите от нашето проучване сочат, че възникналите НИ след колоректална операция са причинени приоритетно от *E.coli* (41,9 %) и *Enterococcus* spp.(32,6 %). Същите

микроорганизми са доминиращи причинители на НИ след холецистектомия.

4. В проученото хирургично отделение – общ профил за 2006 г. са изразходвани 98 212 лв., а през 2007 г. – 67 865 лв. за престой и лечение на болнично придобитите инфекции. Тези резултати не отчитат факта, че при изолиране на полирезистентни към антимикробни средства микроорганизми терапията на пациента се провежда със скъпоструващи медикаменти.

Табл. 1. Най-чести причинители на ИХР в хирургично отделение – общ профил в зависимост от извършената хирургична интервенция.

Вид хирургична интервенция	Вид клинична форма на ИХР (%)	Най-чести причинители (%)
Колоректални операции n=43	ИХР – 81,4 % НИУТ – 9,3 % НС – 7,0 % Интраабд. – 2,3 %	*E.coli* – 41,9 % *Enterococcus* spp. – 32,6 % *P.aeruginosa* – 7,0 %
Холецистектомии n=26	ИХР – 34,6 % НИУТ – 7,7 % НС – 19,2 % Интраабд. – 38,5 %	*E.coli* – 34,6 % *Enterococcus* spp. – 15,4 % *Klebsiella* spp. – 19,2 %
Стом.-т.чревни резекции/ анастомози n=13	ИХР – 53,8 % НИУТ – 38,5 % НС – 7,7 %	*E.coli* – 38,5 %
Херниии n=6	ИХР – 66,7 % НИУТ – 33,3 %	*E.coli* – 33,3 %
Илеус n=11	ИУТ – 72,7 % НС – 18,2 % Интраабд. – 9,1 %	*E.coli* – 63,6 %
Фистули, фисури, кисти n=54	ИХР – 87,0 % НИУТ – 1,9 % НС – 7,4 % Интраабд. – 1,9 % Инфекция на ГДП – 1,8 %	*Staphylococcus* spp – 24,1 % *E.coli* – 16,7 % *Enterococcus* spp. – 11,1 %
Диабетни гангрени n=68	ИХР – 98,5 % НИУТ – 1,5 %	*Proteus* spp. – 17,6 % *Enterococcus* spp. – 14,7 % *S.aureus* – 10,3 % *E.coli* – 10,3 %
Други n=25	ИХР – 60,0 % НИУТ – 16,0 НС – 12,0 % Други – 12,0 %	*E.coli* – 36,0 %

Табл. 2. Средни разходи (в лв.) за престой и лечение на пациенти с НИ във II-ро ХО на Клиника по обща и коремна хирургия на N1 МБАЛ в гр. А

Вид НИ	Средни разходи (в лв.) за 1 ден престой в болнично отделение	Бр. допълн. дни вследствие на възникнала НИ	Бр. регистрирани НИ (съотв. клин. форма)	Оскъпяване (в лв.) за 1 пациент с НИ	Оскъпяване (в лв.) за пациентите с НИ
2006 г.					
ИХР	105.99	7.3	106	774	**82 044**
НП	–/–	5.9	–	625	–
НС	–/–	7.4	12	784	9 413
НИУТ	–/–	1	16	106	1 696
Интраабдом.	–/–	4.8	10	509	5 088
Общо 2006 г.	–/–	5.3	154	559	**98 212**
2007 г.					
ИХР	105.99	7.3	78	774	**60 350**
НП	–/–	5.9	1	625	650
НС	–/–	7.4	6	784	4 706
НИУТ	–/–	1	11	106	1 166
Интраабдом.	–/–	4.8	2	509	1 018
Общо 2007 г.	–/–	5.3	98	559	**67 865**

Книгопис

1. Брусина Е.Б. Эволюция эпидемического процесса госпитальных гнойно-септических инфекций в хирургии// Эпидемиология и инфекционные болезни, 2001, 2, С.10-12.
2. Велинов Ц, М. Петров, А. Бъчварова, Н. Хаджиева, Т. Кантарджиев. Етиологична структура и резистентност на най-честите причинители на инфекции в България – BulSTAR 2004. *Инфектология,* XLIII, Специално издание, 2006: 08-12.
3. Гайдуль К.В., А.А.Муконин Раневая инфекция-этиология, диагностика и антимикробная терапия. Пособие для врачей., ООО " АБОЛмед" 2005.
4. Кирчева Е., Д.Радев, Т. Кантарджиев, М. Тодорова Епидемиологични аспекти, свързани с аеробната бактериална инфекция на хирургичното място, *Българска хирургия*, 2003, **5:** 3-5.
5. Паунов Ц., Н. Вълканова, Сравнително проучване на видовата и етиологична структура на нозокомиалните инфекции в УМБАЛ "Св- Марина",Варна и МБАЛ – Добрич, *Нозокомиални инфекции,* 2005, **2:** 41-45.
6. Alexander JW. Emerging concepts in the control of surgical infections. *Surgery.* 1974 Jun;**75**(6):934–946.
7. Mayhall, C.G., editor. Hospital Epidemiology and Infection Control. Williams & Wilkins, 2004, 183-194.
8. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summury. *Am J Infect Control* 2007;**35**: 290-301.
9. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004.
10. Wentzel RP, editor. Prevention and Control of Nosocomial Infections, 4th edition, Williams & Wilkins, 2003, 123-156.

Проучване върху протекцията на хемодиализирани пациенти с хепатит В ваксина – рискови фактори за субоптимален имунен отговор и препоръки за повишаване на ефекта от имунизацията

А. Кеворкян[1*] , П. Теохаров[2], Н. Петрова[3], А. Плачкова[4], Н. Ангелова[4]

[1] Катедра хигиена, екология и епидемиология – МУ Пловдив
[2] Национален център по заразни и паразитни болести – София
[3] Катедра социална медицина и обществено здраве – МУ Пловдив
[4] ХЕО – УМБАЛ "Свети Георги" – Пловдив

Key words: HBV vaccination, chronic renal failure, haemodialysis

Ключови думи: хепатит В ваксина, хронична бъбречна недостатъчност, хемодиализа

A STUDY ON THE HEPATITIS B VACCINE PROTECTION OF HEMODIALYSIS PATIENTS: RISK FACTORS FOR SUBOPTIMAL SEROCONVERSION AND RECOMMENDATIONS FOR IMPROVEMENT OF THE RESULTS

A. Kevorkyan[1], P. Teoharov[2], N. Petrova[3], A. Plachkova[4], N. Angelova[4]*
[1]Department of Hygiene, Ecology and Epidemiology, Medical University – Plovdiv,
[2]National Centre of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia
[3]Department of Social Medicine and Public Health, Medical University – Plovdiv,
[4]Hygiene and Epidemiology Ward, University Hospital "St George"– Plovdiv.

Summary. Patients receiving dialysis therapy are at a higher risk for hepatitis B virus (HBV) infection compared to the general population. The World Health Organization (WHO) and CDC (Atlanta, USA) recommend the patients with chronic renal failure to be protected through vaccination preferably at the pre-dialysis stage.

Aim: To analyze the primary immune response to immunization with recombinant hepatitis B vaccine of patients on chronic hemodialysis in order to evaluate the potential risk factors for suboptimal seroconversion and based on the results of the study to develop recommendations for improvement of their protection.

Methods: In 2009, 62 patients (mean age of 54,4 ± 3,71 years, CI 95%) of the Haemodialysis Department at the University Hospital "St. George" Plovdiv with an average duration of hemodialysis treatment of 4.61 ± 1,12 years were immunized with a standard recombinant hepatitis B vaccine according to the 0-1-6 mo. scheme. Two months after the third dose a post-vaccination testing was performed in the National reference laboratory on hepatitis viruses in NCIPD – Sofia. For the detection of the protective antibodies (anti-HBs) commercial kits of EIA were used (Antisurase B-96/TMB) General Biological Corporation, Taiwan and Monolisa Anti-HBs Plus France). For statistical analysis SPSS software version 11 and appropriate

*E mail: ani_kevorkian@mail.bg

methods were used (descriptive statistics, non-parametric test, qualitative correlation) with a level of significance of P < / = 0, 05.
Results: The proportion of patients with a protective anti-HBs level was 59,7 % (n = 37). An association between most of the risk factors under study (age, sex, smoking, body weight, serologic evidence of hepatitis C infection) and the level of seroconversion was not found. The only risk factor found to correlate with suboptimal immune response is the duration of haemodialysis treatment. The rank correlation coefficient of r = – 0,388 shows the presence of a moderate association.
Conclusion: The country needs a system to be organized for hepatitis B vaccination of patients with chronic renal failure and routine post-vaccination monitoring of anti-HBs. For this population the 4-dose schedule (at 0-1-2-6 months) with a special formulation for dialysis patients of 40 μg HBsAg/dose is recommended preferably given at the pre-dialysis stage to ensure a higher immune response.

Увод

Пациентите на хемодиализно лечение са изложени на по-висок риск от инфектиране с хепатит В вируса (HBV), в сравнение с общопопулационния риск [4,6,29] и се приема, че самата хроничната бъбречна недостатъчност е рисков фактор, благоприятстващ развитието на хроничен хепатит В [4]. Установено е, че при инфектиране на възрастни лица, хронифициране на процеса се наблюдава в 5–10 %, докато при хемодиализирани пациенти този показател достига до 30 %, поради инсуфициентност на Т- и В- клетъчния имунен отговор [26,27]. В САЩ, преди въвеждането на имунизация с хепатит В ваксина, при пациентите на хемодиализа е отчетено ниво на инфектираност от 6,2 %, а в отделни хемодиализни центрове е докладвано изключително високо ниво на превалентност достигащо 30 % [8,17].

Световната здравна организация (СЗО) и CDC (Атланта, САЩ) препоръчват пациентите с хронична бъбречна недостатъчност да бъдат протектирани с ваксина по възможност в преддиализния стадий [6,14]. Същевременно, множество проучвания отчитат субоптимален имунен отговор (по-ниско ниво на anti-HBs антитела) в сравнение със здравата популация, който варира в отделни проучвания в границите 35–83 % [5,24,4,16,11] и е мултифакторно обусловен, както от страна на самите пациенти, така и в зависимост от прилаганите имунизационни схеми, дози, методи на апликация и др. Това налага проследяване на първичният имунен отговор след ваксинация при пациентите на хемодиализа, както и търсенето на подходи за повишаване на сероконверсията при тях.

Целта на настоящото пручване е, да се извърши анализ на първичния имунен отговор след имунизация с рекомбинантна хепатит В ваксина при пациенти на хронична хемодиализа и на базата на резултатите от проучване влиянието на различни рискови фактори, да се направят препоръки за подобряване на протекцията.

Материали и методи

През периода юни-декември 2009 г. общо 62 HBsAg(–) пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, хемодиализирани в Отделението по хемодиализа на УМБАЛ "Св. Георги" Пловдив, са имунизирани със стандартана рекомбинантна хепатит В ваксина (Engerix B, GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium). Имунизацията е проведена по схема от три дози (20 μg HBsAg/1 ml), съответно на 0–1–6 месеца. Ваксиналните дози са приложени интрамускулно в m. deltoideus.

Средната възраст на пациентите е 54,4 ± 3,71 год. (CI 95 %). Относителният дял на индивидите от мъжки пол е 72,6 %, а от женски пол – 27,4 %, при стандартна грешка Sp = 5.66 %. Пациентите провеждат хемодиализа три пъти седмично по четири часа при средна продължителност на хемодиализното лечение за популацията – 4,61 ±1,12 години (CI 95 %).

Два месеца след третата доза са изследвани

защитните антитела – anti-HBs. Използвани са тестове, базирани на метода ELISA -Antisurase B-96 /TMB/ General Biological Coporation, Taiwan и Monolisa Anti-HBs Plus France. Титърът на anti-HBs е определен в mIU/ml в следните интервали: 10–50 mIU/ml, 50–100 mIU/ml и > 100 mIU/ml. Изследването на титъра на anti-HBs е проведено в Националната референтна лаборатория "Хепатитни вируси" при НЦЗПБ – София. Преди имунизацията е извършен скрининг за HBsAg и anti-HCV с ELISA метод и тестове на фирмата DCB – Taiwan в Катедрата по Микробиология и клинична имунология на УМБАЛ"Св. Георги" Пловдив.

Всички пациенти са изследвани след писмено декларирано информирано съгласие. Използваната анкетна карта включва :

– Факториални признаци – възраст, пол, продължителност на хемодиализно лечение, тютюнопушене, телесна маса;

– Резултативни признаци – прекарана хепатитна инфекция, титър на anti-HBs антителата.

За обработката на първичните данни е приложена:

– дескриптивна статистика: анализ на едномерно и двумерно честотни разпределения за непрекъснати и бинарни променливи; възприет е 95 % интервал на доверителност за основните статистически показатели на популацията;

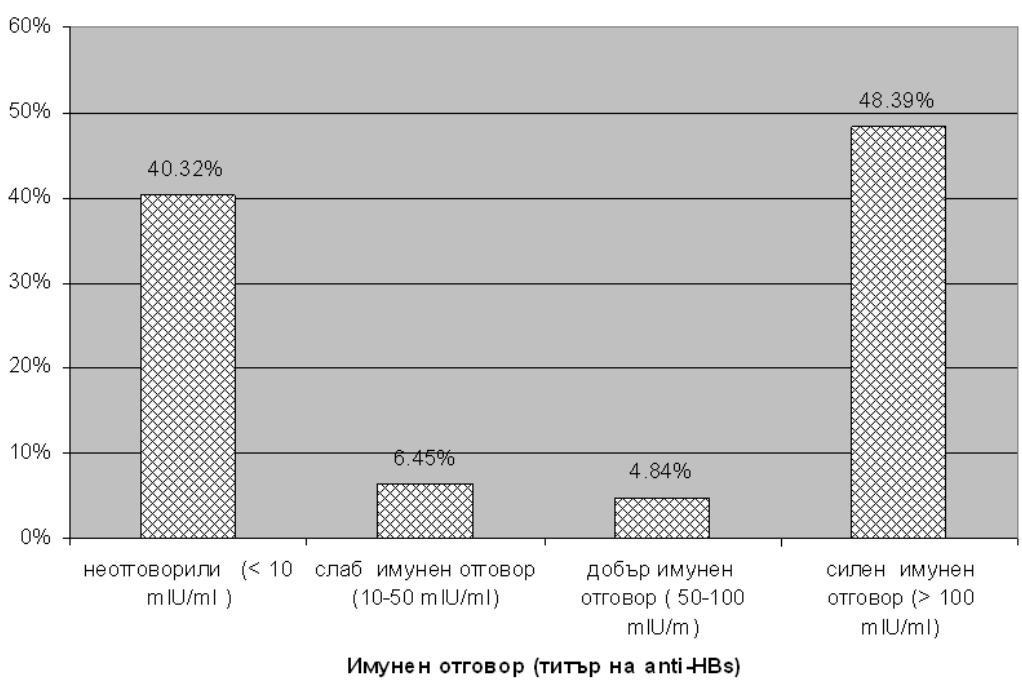
– непараметричен тест на работната хипотеза при избрано ниво на грешка $\alpha \geq 0{,}05$, критерий за съгласие на Pearson, точен тест на Fisher;

– качествена корелация (крос таблици).

Данните са обработени със статистически пакет SPSS v.11. Онагледяването на табличните резултати е извършено с релационна база данни MS EXCEL.

Резултати и обсъждане

Съгласно установените критерии за имунен отговор след проведена имунизация с рекомбинантна хепатит В ваксина се приема титър на anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, като минималният протективен титър е 10 mIU/ml [7,21]. Лица с титър < 10 mIU/ml са неотговорили (nonresponders), а



Фиг.1 Разпределение на пациентите (n = 62) според титъра на anti-HBs антителата

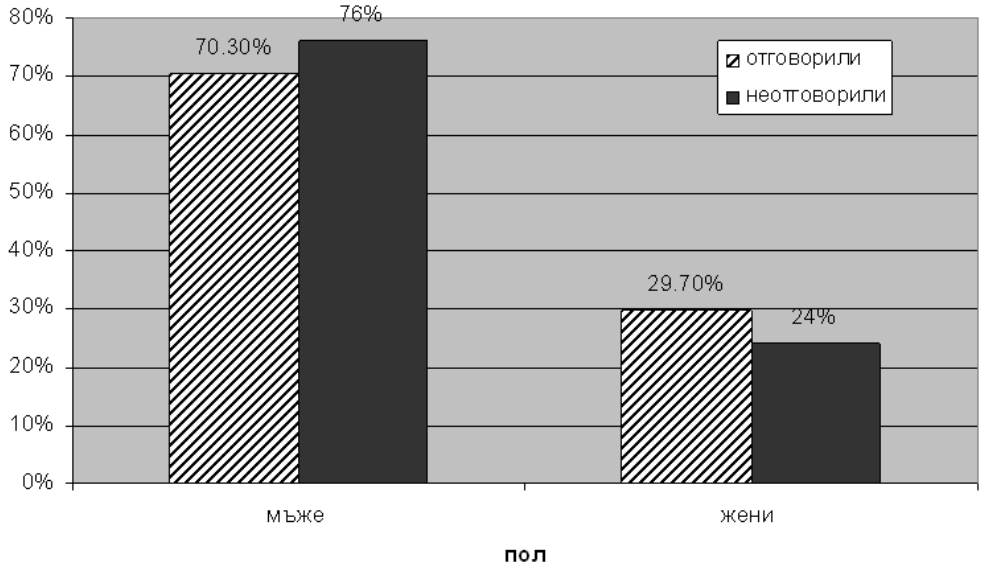
тези с титър 10-50 mIU/ml оценяваме като дали слаб отговор, при титър 50–100 mIU/ml и > 100 mIU/ml имунният отговор се оценява като добър и много добър, съответно. При нашето проучване относителният дял на пациентите, образували протективни anti-HBs е 59,7 % (n = 37). Степента на сероконверсия, отчетена по скалата е представена на фиг. 1

Ниският процент на позитивните отговори, по наше мнение, се свързва с основното заболяване при пациентите и произтичащата от него уремия, свързана със супресия на имунната система [29]. За сравнение, при здрави възрастни лица нивото на сероконверсия е значително по-високо – от 90 до 95 % [8,16]. По данни на СЗО първичен имунен отговор сред хемодиализирани пациенти, имунокомпрометирани и HIV(+) се изгражда в 50–70 % [14] и нашият резултат е съизмерим с този диапазон. Подобни стойности намират и други автори: 58 % – проучване на Elwell et al. [12], 53 % – проучване на Lewis-Ximenez LL et al. [17].

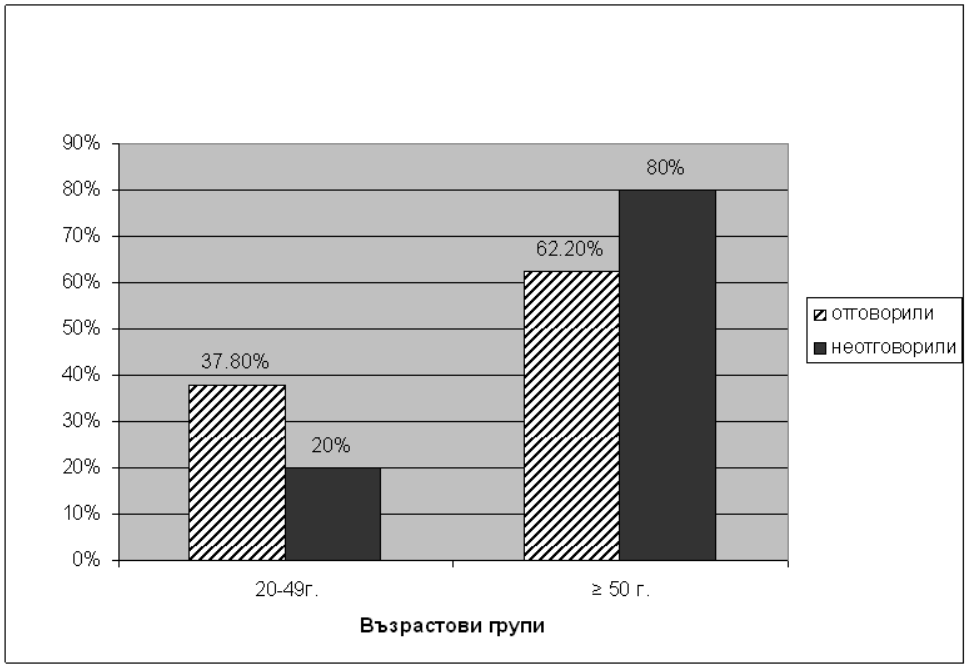
От друга страна, редица изследователи докладват значително по-високи поствакцинални титри, както поради прилагането на четири дозови схеми, така и поради по-голямото количество HBsAg за доза в различните формулации на използваната ваксина [23, 24, 25, 27, 29]. По данни на CDC при прилагане на схема от три дози средният протективен имунен отговор е 64 % (34–88 %), докато при четири дозова схема е 86 % (40–98 %) [8], показател, който се доближава до имунния отговор при здрави възрастни. Проучвания на други автори установяват значително по-високи нива на сероконверсия при прилагане на ваксинални дози по 40μg HBsAg: при три дозов режим нивата на сероконверсия са 81–85,5 % [29,27,23], а при четири дозов режим достигат 87–93,1 % [24,25]. Различията в прилаганите имунизационните схеми правят нашите данни по-трудно съпоставими.

Приложената стандартна схема и ваксина (по 20 μg HBsAg в доза), по наше мнение, може да се приеме като причина за по-ниския относителен дял на случаите с позитивен имунен отговор. Схемата е с известни недостатъци по отношение на пациенти, които вече провеждат хемодиализа, но е препоръчителна за пациенти в преддиализен стадий на възраст ≥ 20 г. [6].

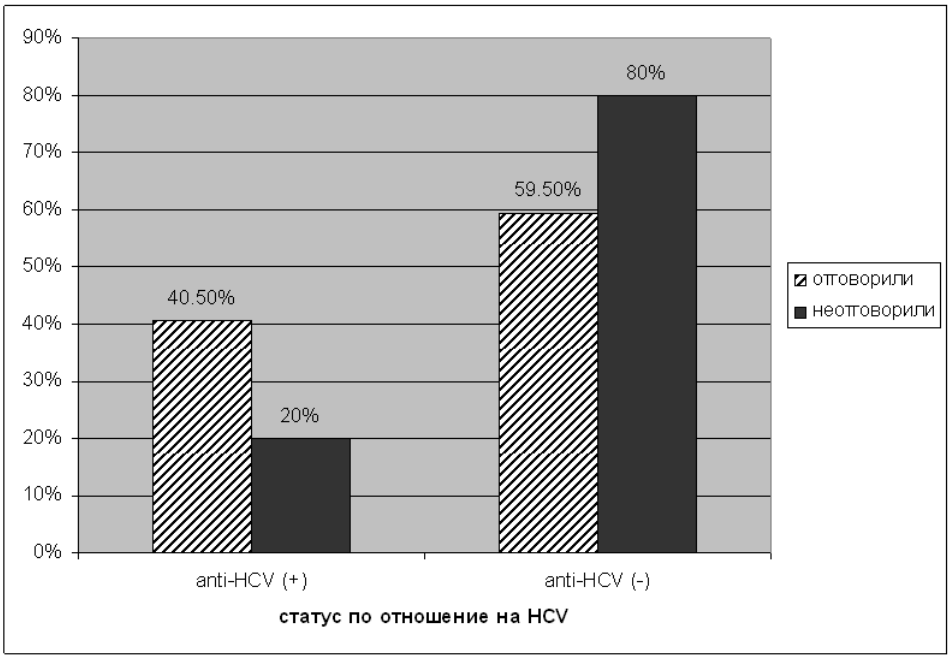
Редица фактори, като напреднала възраст, мъжки пол, наднормено тегло, тютюнопушене, продължителност на хемодиализното лечение, наличие на HCV инфекция, захарен диабет, принадлежност към определени HLA хаплотипове и



Фиг. 2. Разпределение на пациентите по пол според имунния отговор



Фиг .3. Разпределение на пациентите по възрастови групи според имунния отговор



Фиг. 4. Разпределение на пациентите според имунния отговор и данни за инфектираност с HCV

др. са сред коментираните и изследвани причини, които се свързват с по-ниския имунен отговор след ваксинация [1,4,8,15,18,24]. По литературни данни мъжкият пол се свързва с по-слаб имунен отговор след прилагане на рекомбинантна ваксина [1,8]. Разпределението на пациентите по пол според имунния отговор е представено на фиг. 2. Извършеният непараметричен и корелационен

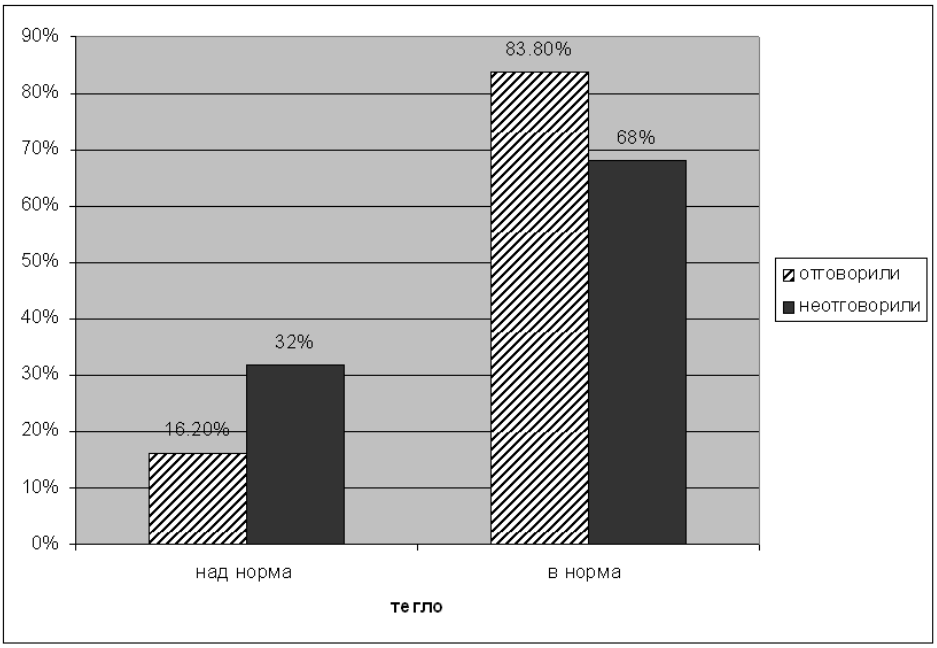
анализ не установи асоциация между изследваните променливи "пол" и "имунен отговор" (табл.1), подобно на други автори [5, 24, 27, 20].

Друг анализиран фактор е възрастта на пациентите. Средната възраст в групата изследвани с положителен имунен отговор (n = 37) е 52,24± 5,08 год., същият показател при неотговорилите на имунизацията (n = 25) е 57,8±5,52 год. Относителните дялове на пациентите по възрастови групи според имунния отговор е представено на фиг.3, като не се установява корелация между възрастта на пациентите и образуването на anti-HBs (табл.1).

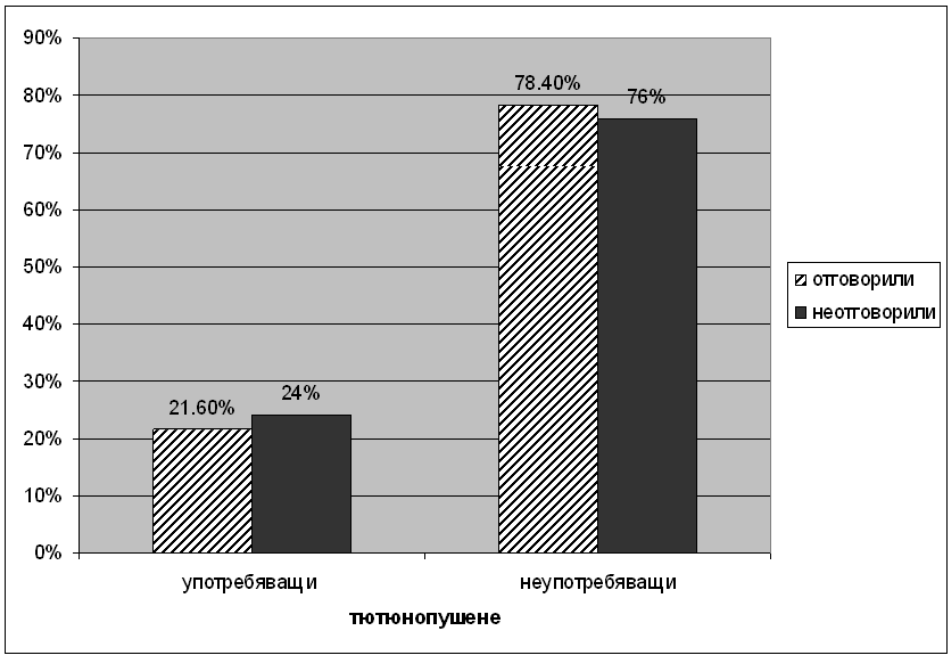
Литературните източници, в които се разглежда ролята на този фактор са противоречиви – според едни автори не се открива корелация [25,18,29], а други съобщават за наличие на такава [28,10]. Обширен обзор по темата от Fisman et al. върху 24 статии, обхващащи медицински персонал, пациенти с хронични бъбречни и чернодробни заболявания, здрави доброволци и др. показва почти равен брой проучвания, които подкрепят и които отхвърлят тази закономерност [13]. Същият колектив провеждайки "pooling" (съчетаване и групиране на всички налични данни за формиране на изводи), установява, обаче, сигнификантно нарастване на риска за неформиране на имунен отговор след имунизация при възрастни индивиди (RR = 1,76 при CI 95 %) [13].

Връзката между налична хепатит С вирусна инфекция и поствакcинални имунен отговор при хемодиализирани пациенти по литературни данни е по-слабо изследвана [29, 19]. Някои автори не отчитат разлика в имунния отговор сред инфектираните с HCV и неинфектираните [9, 27], докато други намират,че наличието на хепатит С вирусна инфекция сигнификантно понижава имунния отговор [19]. Нашите резултати също не доказват корелация (табл.1), а относителните дялове на пациентите, отговорили на проведената имунизация в двете групи: anti-HCV(+) и anti-HCV(–) е представена на фиг.4.

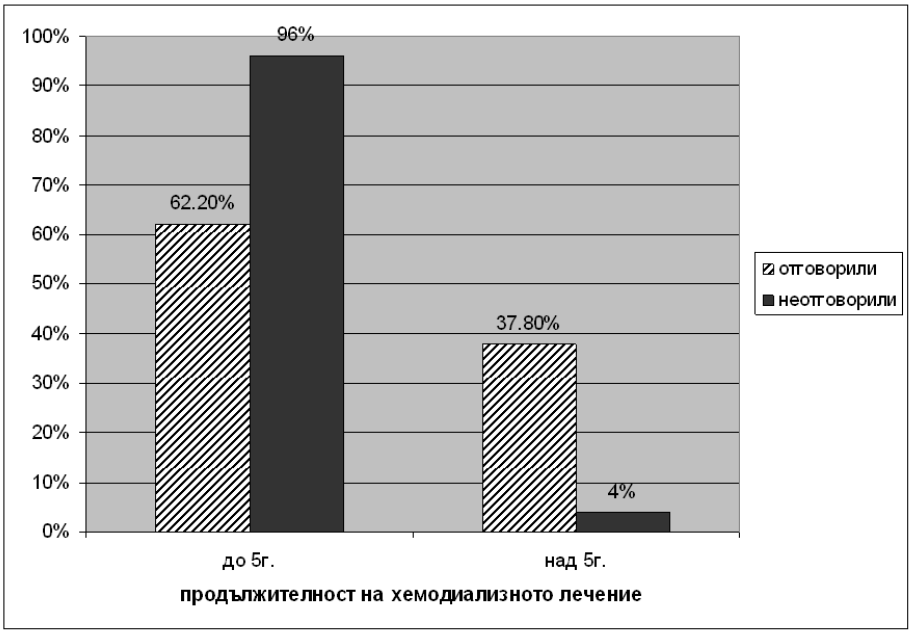
Наднорменото тегло е фактор, за който се приема, че също оказва влияние върху имунния отговор. Не е извършено определяне на BMI (body mass index) на пациентите, а разделянето им в две групи – лица с наднормено тегло и



Фиг. 5. Разпределение на пациентите според имунния отговор и теглото



Фиг. 6 Разпределение на пациентите според имунния отговор и тютюнопушенето



Фиг. 7 Разпределение на пациентите според имунния отговор и продължителността на хемодиализното лечение

лица с нормално тегло е в резултат на личната оценка на изследваните, отразена в анкетните карти. С наднормено тегло са се самоопределили 14 (22,6 %) от хемодиализираните пациенти (фиг.5). Резултатаите от извършената качествена корелация между имунния отговор и теглото като фактор са представени на табл.1. Липса на корелация между тези две променливи съобщават и други автори [5,24,25].

Петият изследван фактор е тютюнопушенето, като относителните дялове на отговорилите на ваксината в двете групи : употребяващи

и неупотребяващи тютюн е показано на фиг.6. Анализът на данните от проучването не установи корелационна зависимост (табл.1), подобно на други изследователи [5,24].

Последният фактор, чието влияние върху имунния отговор изследвахме е продължителността на хемодиализното лечение. По този фактор пациентите бяха разделени в две групи: с продължителност до 5 години и над 5 години (фиг. 7), а изследването на ацоциацията между двете променливи, представено на табл.1 показва наличие на умерена обратна връзка. В литературните източници откриваме повече данни за липса на корелация между продължителността на хемодиализното лечение и имунния отговор (5,24,25, 27), а корелация е установена в проучване на Steketee, 1988 [8].

Интересни са проучванията на Afsar et al, 2009 [3], които проследяват и такива фактори като депресията и пониженото качество на живот при хемодиализираните пациенти и тяхното влияние върху образуването на поствакцинални антитела.

Наред с търсенето на причини за ниските поствакцинални титри, редица изследователи експериментират в опит да се увеличи ефекта от хепатит В ваксината: интрадермално прилагане на 5 ваксинални дози, нарастване на броя на интрамускулните апликации, нарастване на количеството на HBsAg в доза, коадминистриране на имуногенни или имуностимулиращи агенти като цинк, левамизол, γ-интерферон, създаване на ваксини с нов адювант ASO4 и др. [18,22,26].

Съгласно медицинския стандарт "Диализно лечение" в България всички пациенти трябва да се изследват за хепатит В и хепатит С вирусна инфекция двукратно годишно и да бъдат имунизирани с хепатит В ваксина [2]. Данни за имунизационен обхват сред пациентите с терминална бъбречна недостатъчност в страната липсват, тъй като въпросът с финансиране на имунизациите и тяхното последващо проследяване не е обезпечен. За нашия хемодиализен център това е първи опит за обхващане на подлежащите: имунизирани 62/ 90 (76,6 %) пациенти, от които доказано протектирани с титър на anti-HBs > 10mIU/ ml са само 37/ 90 (41,1 %). За значението на високия имунизационен обхват говорят данните от националната система за надзор в САЩ (CDC) относно превенцията на инфекции сред пациентите на хемодиализа – според тях съществува независим риск за възникване на вътреболничен взрив от хепатит В при едно или повече HBV инфектирани лица в център, ако нивото на имунизираните е по-малко от 50 % [8].

Изводи

1. Установен е субоптимален първичен имунен отговор (57,9 %, 37/ 62) при изследваните пациенти на хемодиализа, което ние свързваме не само с имуносупресията при тези пациенти, но и поради приложената стандартна схема със стандартна рекомбинантна ваксина (20 μg HBsAg в 1 ml). Съгласно препоръките на CDC за тази популация е подходящата схема от четири дози (0-1-2-6 м.) по 40 μg HBsAg/доза.

2. Единственият рисков фактор, за който ние установихме корелация с имунния отговор е продължителността на хемодиализното лечение. Ранговата оценка на коефицента на корелация r = – 0,388 показва наличие на умерена обратна връзка. Имунният отговор се очаква да бъде по-висок при ваксиниране в преддиализния стадий.

3. Необходимо е изграждане в страната на система за обхващане с хепатит В имунизация на пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, както и за ежегодно проследяване на титъра на anti-HBs, съгласно международните препоръки (CDC).

Табл.1 Данни от проведената дескриптивна статистика, непараметричен анализ и корелация за установяваване на връзка между рискови фактори и имунен отговор

Рискови фактори	anti-HBs ≥ 10mIU/ml: n, (%)	Критерий на Pearson X^2	Тест на Fisher F	Коефициент на корелация r	Рангова оценка:
Пол **мъже** (n = 45) **жени** (n = 17)	26 (57,8 %) 11 (64,7 %) **p>0,05**	X^2 = 0,246	F = 0,774	r = -0,063	**много слаба обратна връзка**
Възраст **20-49г.** (n = 19) **≥ 50г.** (n = 43)	14 (73,7 %) 23 (53,5 %) **p>0,05**	X^2 = 0,156	F = 0,352	r = 0,245	**слаба положителна връзка**
HCV **anti-HCV(+)** (n = 20) **anti- HCV(–)** (n = 42)	15 (75 %) 22 (52,4 %) **p>0,05**	X^2 = 2,88	F = 0,105	r = 0,216	**слаба положителна връзка**
Тегло **над норма** (n = 14) **в норма** (n = 48)	6 (42,9 %) 31 (64,6 %) **p>0,05**	X^2 = 2,126	F = 0,216	r = -0,185	**слаба обратна връзка**
Пушене **да** (n = 14) **не** (n = 48)	8 (57,1 %) 29 (60,4 %) **p>0,05**	X^2 = 0,048	F = 1	r = -0,028	**много слаба обратна връзка**
Хемодиализа **до 5г.** (n = 47) **над 5г.** (n = 15)	23 (48,9 %) 14 (93,3 %) **p< 0,05**	X^2 = 9,314	F = 0,002	r = -0,388	**умерена обратна връзка**

Библиография

1. Ваксини. Vademecum. GlaxoSmithKline, 2009, 45-56.
2. Наредба № 41/ 24 септември 2009 г. за утвърждаване на медицински стандарт „Диализно лечение". ДВ. Бр.83/2009.
3. Afsar B, Elsurer R, Eyileten T, Yilmaz MI, Caglar K. Antibody response following hepatitis B vaccination in dialysis patients: does depression and life quality matter? *Vaccine* 2009; **27**(42):5865-9.
4. Aguilar P, E Renoult, L Jarrosson et al. Anti-HBs cellular immune response in kidney recipients before and 4 months

after transplantation. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2003;**10,** (6):1117-1122.
5. Aminzadeh Z, H Akhavan, L Gachkar. Source and response of antibody to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Journal of hepatitis monthly*. 2007; **7**, (1):33-34.
6. CDC: Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patient with chronic kidney disease, 2006; http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/b_dialysis_guide-508.pdf
7. CDC: Hepatitis B vaccine: Fact Sheet. First anti-cancer vaccine. 2006; http://img.thebody.com/cdc/2006/hepb_vaccine.pdf
8. CDC: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR, 2001, vol.50, No. RR-5 http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5005.pdf
9. Cheng CH, Chiu-Ching Huang et al . Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. *Vaccine* 1997;**15** (12-13): 1353-1357.
10. Chin AI. Hepatitis B virus vaccine response in hemodialysis: baseline patient characteristics. *Hemodial Int*. 2003 Oct 1;**7**(4):296-303.
11. Chow KM, MC Law, CB Leung et al. Antibody response to hepatitis B vaccine in end – stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract*, 2006;**103**: 89-93.
12. Elwell RJ, Neumann M, Manley HJ, Carpentier L, Bailie GR. Hepatitis B vaccination: addressing a drug-related problem in hemodialysis outpatients with a collaborative initiative. *Nephrol Nurs J*. 2003 Jun;**30**(3):310-3.
13. Fisman DN, D Agrawal, K Leder. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta- analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2002: **35,** 1368-1375.
14. Hepatitis B: WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2 http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf
15. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *The American Journal of Medicine*.1989; **87** (3) Suppl.1: S36-S40.
16. Lee YS, Choi KB. Factors associated with anti-HBs antibody titers in hemodialysis patients. *Korean J Nephrol*. 2005; **24**(4):559-569.
17. Lewis-Ximenez LL, JM Oliveira, LAC Mercadante et al. Serological and Vaccination Profile of Hemodialysis Patients during an Outbreak of Hepatitis B Virus Infection. *Nephron,* 2001; **87** (1): 19-26.
18. Morais EO, MR Resede, AM Oliveira et al. Intradermal hepatitis B vaccination in patients with advanced chronic renal failure: Immunogenicity and follow-up. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; **25** (7): 849-855.
19. Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuño J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1994 Feb;**41**(2):113-6.
20. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997 Feb;**29** (2):239-45.
21. Pre- and post- vaccination serologic testing guidelines for hepatitis B. Washington State Clinical Laboratory Advisory Council, 2005; http://www.doh.wa.gov/hsqa/fsl/Documents/LQA_Docs/Hepatitis-B.pdf
22. Propst T, A Propst, K Lhotta, W Vogel, P Konig. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;**32** (6):1041-1045.
23. Quiroga JA, I Castillo, JC Porres et al. Recombinant gamma – interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Hepatology*. 1990;**12** (4Pt 1):661-663.
24. Ramezani A, A Eslami, F Ahmadi, S Maziar et al. Is any factor influence on hepatitis B vaccination response in hemodialysis patients? *The International Journal of Nephrology*. 2006;**3** (2).
25. Salwa Ibrahim, Sharat El Din, I Bazzal. Antibody level after hepatitis – B vaccination in hemodialysis patients: Impact of dialysis adequacy, chronic inflammation, local endemicity and nutritional status. *Journal of the national medical association* 2006; **98**(12):1953-1957.
26. Sennesael J, P van der Niepen, DL Verbeelen. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney International*, 1991; **40** (1):121-128.
27. Sorkhi H, MRH Roushan, GH Al Hashemi et al. Response to hepatitis b virus vaccination in haemodialysis patients with and without hepatitis C infection. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, 2008;**14** (4):798-803.
28. Steketee RW, ME Ziarnik, JP Davis. Seroresponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis centers, Wisconsisn. *American Journal of Epidemiology,* 1988; **127** (4): 772-782.
29. Taheri Sh, Sh Shahidi, J Moghataderi, et al. Response rate to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure and end- stage-renal-disease: influence of diabetes mellitus. *Journal of research in medical sciences*, 2005; **10** (6): 384-390.

Епидемичен взрив от хепатит В и хепатит С в център по хемодиализа

Н. Владимирова*

Национален център по заразни и паразитни болести, София – отдел Епидемиология и надзор на заразните болести

OUTBREAK OF NOSOCOMIAL HEPATITIS B AND HEPATITIS C IN A HEMODIALYSIS UNIT

Ключови думи:
хепатит В, хепатит С, хемодиализа, универсални предпазни мерки, ваксинация

Key words:
hepatitis B, hepatitis C, hemodialysis, universal precautions, vaccination

*N. Vladimirova **

National Centre of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia – Department of Epidemiology and Communicable Disease Surveillance

Summary: In March 2009 an outbreak of nosocomial viral hepatitis B and hepatitis C was explored among patients of a hemodialysis unit. A total of 12 patients were proved as infected. We investigated the dynamic of HBV and HCV serologic profile of 37 patients in this unit for the last 4 years (2006-2009) and found that 15 of these 37 patients became HBV positive and 11 of all 37 patients became HCV positive. During the epidemiological investigation a number of conditions were found to allow transmission of HBV and HCV from hemodialysis patients with chronic infection to susceptible patients. It was suggested that infections occurred as a result of: failure to identify and isolate HBV-infected patients during hemodialysis and sharing of staff among patients; failure to vaccinate susceptible patients against hepatitis B; and failures in organization and implementation of infection control measures as well as some gaps in education and training of health care workers in the prevention of nosocomial infections. Appropriate actions are proposed in order to prevent further spread of nosocomial viral hepatitis.

Увод

Установено е, че центровете за хемодиализно лечение са медицински обекти с доказан риск от разпространение на кръвни инфекции, каквито са и вирусните хепатити тип В (ВХВ) и тип С (ВХС). Спорадични случаи и епидемични взривове на вътреболнични вирусни хепатити в хемодиализни отделения са регистрирани и в България. Повечето инфектирани с вирусите на хепатит В и хепатит С пациенти на хемодиализа имат лека клинична симптоматика или са асимптоматични и се откриват, обикновено, по време на друго заболяване с хоспитализация или при периодични рутинни изследвания за серологични маркери на вирусни хепатити. Освен това

*E-mail: nvladimirova@ncipd.org

е доказано, че разпространението на ВХВ е по-широко, отколкото показват резултатите от рутинните изследвания за хепатит В инфекция и пациентите на диализно лечение могат да се заразят, вероятно, от други пациенти на хемодиализа – заразоносители или с окултна ВХВ инфекция. Проучване върху окултна ВХВ инфекция при възрастни хемодиализирани болни (HBsAg негативни, но позитивни за HBV-DNA) показва, че разпространението на окултен ВХВ е 4 до 5 пъти по-голямо, отколкото показват стандартните изследвания за HBsAg [9]. Предаването на ВХВ от хемодиализиран пациент с хронична хепатит В инфекция на възприемчиви пациенти е в резултат от:

– пропуски при идентифицирането и изолирането на заразените с ВХВ пациенти по време на хемодиализа;

– ползването на общо оборудване и обслужването от един и същи медицински персонал;

– пропуски в спазването на стандартните предпазни мерки и нарушаване на хигиенния и противоепидемичния режим в тези отделения;

– пропуски при ваксинирането срещу хепатит В на възприемчивите пациенти [10].

Изводите от някои проучвания на епидемични взривове от ВХС се отнасят до възможностите за предаване на вируса между пациентите в диализния център, поради пропуски в контрола на заразните болести, включително и прилагането на неподходящи хигиенни практики.

Целта на настоящото епидемиологично проучване беше да установим възможните причини за регистрираното през март 2009 г. сред пациентите на центъра по хемодиализа (ЦХД) в МБАЛ гр. С. заразоносителство на хепатит В и хепатит С вируси и да предложим мерки за подобряване на работата в отделението, така че в бъдеще да не се допускат нови заразявания сред пациенти и персонал. Наблюдавахме работата в отделението, с цел да установим съществуващите пропуски в хигиенно – противоепидемичния режим, както и да преценим познанията на медицинските работници от сектора в областта на контрола на инфекции, предавани по кръвен път.

Материали и методи:

В един работен ден проведохме наблюдение на работния процес в ЦХД – от подготвянето на пациентите за хемодиализа до изключването им от апаратите. Наблюдавахме работата в двете дневни смени на отделението. В наше присъствие бяха диализирани по график общо 12 пациенти (6 в сутрешната смяна и 6 в следобедната смяна). Прегледахме предоставената ни документация на отделението, вкл. предоставените ни таблици за изследванията на пациентите за серологични маркери на вирусни хепатити от 2006 г. до момента на проучването. На случаен принцип избрахме болнични досиета на пациенти от това отделение, които прегледахме за проведени серологични изследвания за маркери на хепатит В и хепатит С, както и за документирана имунизация срещу хепатит В; проведохме епидемиологична анкета на пет пациенти с хемодиализна процедура в момента на нашето посещение.

Резултати и обсъждане

През март 2009 г. при пациент със симптоми на бъбречна недостатъчност, постъпил на лечение във вътрешно отделение на МБАЛ гр. С., въз основа на анамнестичните данни и резултатите от параклиничните и серологичните изследвания, е поставена и допълнителна диагноза хронична хепатит В инфекция. Болният е пациент на постоянна хемодиализа и се лекува в ЦХД на същата болница.

Епидемиологично проучване.

Епидемиологичното проучване на случая е започнато от РИОКОЗ и включва медицинско наблюдение и серологично изследване за маркери на хепатит В и хепатит С на контактните по място и време пациенти и медицински персонал на ЦХД. Сред наблюдаваните 15 пациенти не се откриват такива с клинична симптоматика на остра инфекция на черния дроб. От серологичните изследвания на пациентите, обаче, се установяват общо 12 човека с положителни резултати за хепатит В, за хепатит С или и за двете

инфекции едновременно (табл. 1). Медицинският персонал е с отрицателни резултати от серологичното изследване за вирусни хепатити В и С. Изследвани са общо 9 човека (3 лекари, 4 медицински сестри и 2 санитари). От целия персонал само един лекар не е ваксиниран срещу хепатит В. На всички са изследвани и anti-HBs (серологичен маркер за имунитет срещу хепатит В). Всичките 8 имунизирани лица от медицинския персонал имат високи защитни титри на антителата срещу хепатит В, само неимунизираният лекар е с отрицателен резултат за anti-HBs.

Пациенти. Към момента на проучването в ЦХД се лекуват 15 пациенти, част от които с дългогодишна хемодиализа и прехвърлени в този център от други диализни центрове. Пациентите провеждат диализа по график два или три пъти седмично. Поради основните си заболявания пациентите на отделението са подложени на допълнителни инвазивни процедури, повечето, провеждани и провеждащи се в други медицински заведения. Тежкото здравословно състояние е наложило част от пациентите да са с придружител. Девет пациенти имат нативна AV фистула, а при шест е конструиран траен съдов достъп (пермкат). Конструирането на постоянен съдов достъп е извършено в други лечебни заведения. При постъпването си пациентите не са изследвани за серологични маркери на вирусни хепатити В и С. Според медицинския стандарт „Диализно лечение" периодично изследване се провежда на всеки 6 месеца от започването на диализата [4].

От предоставената документация за пациентите, които са се лекували или се лекуват в ЦХД на болницата в гр.С през периода от 2006 г. до пролетта на 2009 г., намерихме оскъдни данни за 37 болни. Досиетата на пациентите бяха непълни и не позволяваха епидемиологично проследяване за установяване на възможното заразяване с вирусен хепатит тип В или тип С – не беше възможно да проверим по документи дали пациентите са имали оперативни интервенции, хемотрансфузии и други медицицински интервенции или хоспитализации, представляващи потенциален риск за заразяване с вирусен хепатит, имали ли са оплаквания, характерни за ВХВ в миналото и т.н. От анкетата на 6 пациенти в едната смяна установихме, обаче, че двама от тях са имали кръвопреливане през 2000 г. и 2002 г., съответно; трима са претърпели инвазивни процедури, вкл. оперативни интервенции след 2000 г.; нито един от шестимата не е имал иктер или клинични оплаквания, насочващи към заболяване от вирусен хепатит. Не можахме да съберем данни и относно заболявания от вирусни хепатити или установено заразоносителство при семейните контактни на пациентите.

При прегледа на досиетата на пациентите не открихме записи за проведени имунизации срещу хепатит В преди постъпване в ЦХД или по време на лечението до установяването на епидемичния взрив. При анкетирането на пациентите двама съобщиха, че са ваксинирани – единият през 2000 г., а другият преди повече от десет години, но без данни по каква схема и с каква доза ваксина са имунизирани. От тях единият е позитивен за хепатит С, а другият е с позитивен резултат за Австралийски антиген. Останалите пациенти не потвърдиха проведена ваксинация срещу хепатит В.

Като контролна мярка на пациентите с негативни резултати за ВХВ е започната имунизация с хепатит В ваксина по стандартната схема (три приема поставени на 0,1 и 6 месеца) при стандартната дозировка за възрастни (с ваксина, съдържаща 20 мкг HBsAg/1 мл).

Динамика на серологичните маркери за хепатит В и хепатит С при пациентите през периода 2006 – май 2009 г. От предоставената ни документация систематизирахме данните от изследванията за серологични маркери на хепатит В и хепатит С при пациентите в ЦХД през периода от март–май 2009 г. назад до 2006 г. (табл. 2):

– През юни 2006 г. са изследвани 25 пациенти за носителство на HBsAg – всичките с отрицателен резултат. Тези пациенти не са изследвани за хепатит С;

– През юни 2007 г., при следващото

рутинно изследване, седем от пациентите от предходната година вече не посещават сектора, но са се включили седем „нови". Пациентите са изследвани за маркери на хепатит В (HBsAg) и хепатит С (анти – HCV). От 25 изследвани за носителство на HBsAg само един е с положителен резултат за HBsAg и той е от „новопостъпилите". За анти – HCV са изследвани общо 22 пациенти, от които 21 са с отрицателен резултат и един е положителен за анти – HCV, трима не са изследвани;

– През септември 2008 г., когато се провежда поредното рутинно изследване, осем пациенти от предходната година не се лекуват вече в отделението, но са постъпили двама „нови". За HBsAg са изследвани 19 пациенти, от които 14 с положителни резултати за хепатит В, разпределени по следния начин: един позитивен от предната година, 11 позитивирали от „негативните" през предходната година и двама от постъпилите през периода между двете изследвания. За анти – HCV са изследвани 18 пациенти, от които 6 с положителен лабораторен резултат: един, който не е изследван за HCV предходната година и 5 от негативните през предходната година;

– През април 2009 г. при епидемиологичното проучване по повод заболяване на един от пациентите от хемодиализния сектор, контактните пациенти и медицинския персонал в сектора по хемодиализа са изследвани за серологични маркери на вирусни хепатити В и С. Резултатите са следните: за HBsAg са изследвани 17 пациенти, от които 11 с положителен резултат – 9 са запазили заразоносителство, 2 са „позитивирали" от предходната година. С отрицателен резултат са 6 от пациентите – 2 са „негативирали" т.е. при тях не се открива Австралийски антиген при последното изследване; четирима са с негативен лабораторен резултат за HBsAg – трима са запазили отрицателния статус от предходната година, и един „нов" пациент е с отрицателен резултат. За HCV са изследвани 13 пациента, 6 от които с положителен резултат – 3 „запазили" позитивния статус и трима „позитивирали" след изследването през предходната година.

През обсъждания четиригодишен период е регистрирано позитивиране на серологичните маркери за хепатит В при 15 (40,5 %) от общо 37 проследени пациенти. За същия период при 11 (29,7 %) от 37 пациенти е доказано позитивиране на маркера за хепатит С.

Анализирането на динамиката на серологичните маркери за хепатит В и хепатит С при всеки отделен случай, както и установената епидемиологична връзка по място и време, ни дава основание да приемем, че в ЦХД през периода 2006 – 2009 г. се развива протрахиран епидемичен взрив от вирусни хепатити тип В и тип С.

Диализни апарати. Установихме, че се работи с шест апарата за хемодиализа, които се използват от всички пациенти. След всяка смяна, диализните апарати се подлагат на химиотермодезинфекция с Пуристерил в продължение на 30 минути съобразно указанията на технолога. Процесът е автоматизиран – при инциденти или неизпълнение на дезинфекционния процес се появява сигнал. Преди всяка диализа апаратите се тестват за изправност. Подмяната на филтри и ремонт на апарат се извършват от специалист. Медицинските сестри забърсват повърхностите на апарата, маркучите и командното табло с марлен парцал напоен с дезинфектант (Декосепт). В ЦХД не се използва отделен и обозначен апарат за диализиране на HBsAg позитивни пациенти. Работата с такъв апарат и обособяването на отделно пространство, както и на персонал за обслужване на заразени с HBV пациенти е универсална предпазна мярка за ограничаване разпространението на инфекцията от пациент на пациент.

Установено е, че отделянето на HBsAg – позитивни пациенти и апаратурата, и оборудването за тях редуцира случаите на хепатит В в секторите за хемодиализа.

Според медицинския стандарт, за пациенти с вирусен хепатит С също се препоръчва да бъдат диализирани на отделни апарати, които след всяка процедура да бъдат надлежно дезинфекцирани, включително и повърхността им.

Медицински персонал и организация на работата по време на смяна. ЦХД в болницата в гр. С е организиран като амбулаторно звено и се обслужва от постоянен персонал: трима лекари, четири медицински сестри и двама санитари. Технологът за поддръжка на диализната апаратура работи на принципа на „повикване", тъй като липсва щатна бройка за такъв специалист. Наблюдавахме работа на персонала и установихме, че още при подготвянето и свързването на пациентите към апаратите съществува потенциален риск от директен контакт с кръв, когато за кратко време се извършват множество действия/ манипулации от обслужващите медицински сестри [5]. Въпреки, че в момента на нашето наблюдение имаше осигурени ръкавици за еднократна употреба, ние останахме с впечатление, че не са закрепени навиците за работа с предпазни ръкавици [6]. Не бива да се забравя, че в остра фаза на ВХВ инфекция или хронично носителство на HBsAg, и особено при HBeAg-позитивни пациенти съдържанието на хепатит В вирус, циркулиращ в кръвта е високо. Пациентите на диализно лечение, веднъж заразени, често развиват безсимптомно HBsAg носителство и на свой ред се превръщат в източници за контаминиране на различни повърхности от околната среда, вкл. части от диализния апарат. В случаите, когато не се спазват изискванията за хигиена на ръцете при обслужване на пациентите и изобщо по време на работа, се създават условия за замърсяване на ръце или предпазни ръкавици на персонала, което на свой ред опосредства последващо замърсяване на нови повърхности, особено места, които поради естеството на работата се докосват почесто или предмети (щипки, ножици, контролните бутони на диализния апарат, маси, флакони, дръжки на врати и т.н.) и др. [7,8]. Видяхме, че работата до леглото на пациента не е организирана по начин, позволяващ медицинската сестра да разполага с всички необходими лекарства и консумативи, предназначени за обслужването на един пациент и да приключи всички действия около пациента, без да се налага да отива до т.нар. чиста област (плот за подготовка на спринцовките с хепарин и други лекарства), до мивката или до друго място в залата, които да докосва със същите ръкавици, с които е започнала обслужването на пациента.

По този начин навсякъде, където има голямо количество кръв и условия за контакт с кръв, съществува висок риск от предаване на кръвни инфекции, особено, когато не се прилагат или не се изпълняват правилно подходящите контролни мерки [2,3].

Измиването на ръцете и смяната на използваните ръкавици след като приключи обслужването на един пациент и преди преминаване към следващ пациент е задължително условие.

Събиране на отпадъците. Опасните и неопасните отпадъци се събират разделно в обозначени съдове, разположени около диализните апарати в съответствие с предписанията от РИОКОЗ след установяване на епидемичния взрив.

Придружители. Пациентите се придружават от техни близки, които им помагат при подготвянето преди включване към апарата и след приключване на диализата. Някои от придружителите имат задачата след изключването от диализа да притискат мястото на AV фистулата. Видяхме, че това действие се извършва без ползване на ръкавици, което на свой ред представлява действителен риск за замърсяване на ръцете на придружителя с кръв, както и за всякакво последващо контаминиране на всякакви повърхности, до които той се допира.

Известно е, че един от основните пътища на разпространение на вирусните хепатити в отделения по хемодиализа е контактно – битовият, а контаминираните пособия за обслужване на пациентите и ръцете на персонала са обичайни фактори за предаване на заразата. В този смисъл и присъствието на придружител в отделенията по хемодиализа, макар и за кратко време, трябва да се има предвид, заради възможната му роля при предаване на инфекцията. За да се ограничи участието на придружителя в предаването на инфекцията е необходимо да се провежда обучение на придружителите за спазване на утвърдения в отделението хигиенно-противоепидемичен режим, като се отчитат различната степен на обща и здравна култура, поведението им в хигиенен аспект, което може да доведе до контаминация на различни обекти с епидемиологично значение [1].

Изводи

1. В периода март – май 2009 г. при 12 от пациентите на хемодиализно лечение в ЦХД в болницата на гр. С. е установено заразяване с вирусни хепатити В и С, без проява на клинична симптоматика. Динамиката на серологичните маркери за хепатит В и хепатит С при всеки отделен случай и установената епидемиологична връзка по място и по време ни дава основание да приемем, че през периода 2006–2009 г. в ЦХД се развива протрахиран епидемичен взрив от вирусни хепатити В и С.

2. Резултатите от проучването на епидемичния взрив не позволяват да се конкретизират източника на инфекцията, фактори и пътищата на заразяване и момента на заразяване. Считаме, че епидемичния взрив е резултат от поредица нарушения в противоепидемичния режим в ЦХД, включително неосведоменост на персонала относно риска от разпространение на кръвни инфекции в тези отделения.

3. Обособяването на диализни апарати за диализиране на болни от хепатит В и заразоносители, и на персонал, който ще се грижи само за тях, е утвърдена мярка за превенция и ограничаване на заразяването с ВХВ и трябва да се приложи в ЦДХ.

4. Установяването на серологичния статус за ВХВ и ВХС (с разширени серологични маркери) при постъпване на хемодиализно лечение е необходимо за адекватното разпределяне на пациентите към определените за целта диализни апарати.

5. Целият персонал в хемодиализното отделение се нуждае от специално обучение в областта на рисковете от заразяване с трансмисивни инфекции в диализно отделение и поддържането на правилен хигиенен и дезинфекционен режим във всички зони на отделението.

6. Необходимо е да се проведе обучение на пациентите и на техните придружители за безопасното им поведение по време на диализните смени, както и да се контролира последното от медицинския персонал.

7. Допълнително от полза би било да се препоръча и извърши изследване за хепатит В и хепатит С на семейните контактни на заразените, и в зависимост от резултатите, на незаразените да се препоръча имунизиране по съкратената схема с ваксина срещу хепатит В, а на заразените да се препоръча преглед при специалист и подходящ последващ режим на поведение.

8. На неимунизираните срещу хепатит В пациенти трябва да се започне незабавна ваксинация с четири инжекционни приема по схема 0,1, 2, 12 месец – т.е прилагане на три дози през един месец и на четвърта (бустерна) доза една година след първата доза. За да се прецени степента на изградената ваксинална защита при пациенти на хемодиализа се препоръчва и изследване на ваксиналния имунитет около 1 месец след третата доза.

Благодарност: *Изказвам благодарност на д-р Б. Чаков – началник отдел „Противоепидемичен контрол" при РИОКОЗ – Софийска област за оказаното съдействие при провеждане на проучването.*

Табл. 1. Разпределение на пациентите от ЦХД според резултатите от първите изследвания за серологични маркери на хепатит В и хепатит С, извършени в Националната референтна лаборатория по вирусни хепатити, май 2009 г.

Брой пациенти	Серологични маркери за хепатит В				Серологични маркери за хепатит С
	HBsAg	Anti-HBcIgM	HBeAg	Anti-HBs	Anti-HCV
3	+	+	+		+
5	+	+	+		отрицателен
1	+	отрицателен	отрицателен		отрицателен
2	отрицателен			+	отрицателен
3	отрицателен			+	+
1	отрицателен			отрицателен	отрицателен

Табл. 2. Динамика на серологичните маркери за хепатит В и хепатит С на пациентите в ЦХД през периода 2006 – май 2009 г.

Година Пациенти изследвани за вирусни хепатити тип В и тип С	2006	2007	2008	2009 I-V
Брой пациенти изследвани за хепатит В (HBsAg)	25	25	19	17
От тях положителни:	няма	1	14	11
„Позитивирали" в периода между двете изследвания	–	–	**11**	**2**
Брой пациенти изследвани за хепатит С (anti- HCV)	Не са изследвани	22	18	13
От тях положителни:	–	1	6	6
„Позитивирали" в периода между двете изследвания	–	–	**5**	**3**

Книгопис

1. Викторова, З., М. Нинова, Обучение на придружители в детска клиника за спазване на стандартните хигиенни мерки за превенция на нозокомиални инфекции: Оценка чрез анкетно проучване, сп. *Нозокомиални инфекции*, 2007, **1:** 43-45
2. Медицински стандарт по превенция и контрол на вътреболничните инфекции (проект), *Нозокомиални инфекции*, 2005, том 2, Приложение 1, стр. 21-37; 62–63.
3. Наредба № 2 от 10.01.2005г. за организацията на профилактиката и контрола на вътреболничните инфекции. ДВ бр. 8 / 2005 г.
4. Наредба № 10 от 26 март 2004 г. за утвърждаване на медицински стандарт „Диализно лечение". ДВ бр. 31/ 2004 г.
5. Правилник за устройството и дейността на диализните центрове, ДВ, бр. 99 от 11 ноември 2003 г.
6. Стаматова, С., М. Коцева, Хигиена на ръцете на медицинските сестри от ВМА – София и МБАЛ – Смолян: анкетно проучване върху нивото на информираност и обучение, *Нозокомиални инфекции*, 2006, бр. 1, стр. 59-61
7. Epidemiology of Nosocomial Viral Hepatitis. In: Mayhall G, editor: Hospital Epidemiology and Infection Control, Chapter31/ Hepatitis viruses; 2nd ed Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
8. Favero, MS, MJ Alter, LA Bland. Nosocomial Infections Associated with Hemodialysis. In: Mayhall G, editor: Hospital Epidemiology and Infection Control, Chapter 48; 2nd ed Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
9. Minuk, Gerald Y, Dong Feng Sun, R Greenberg, M Zhang, K Hawkins, J Uhanova, A Gutkin, K Bernstein, A Giulivi, and C Osiowy, Occult Hepatitis B Virus Infection in a North American Adult Hemodialysis Patient Population , *Hepatology;* November 2004 (DOI**:** 10**.**1002/hep.20435).
10. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients – California, Nebraska, and Texas, 1994, Morb Mortal Wkly Rep. 1996 Apr 12;**45**(14):285-9.

Епидемиологично проучване на взрив, причинен от множествено-резистентни щамове *Serratia marcescens* в неонатологично отделение

Р. Вачева-Добревска[1]* , Т. Каменова[2], В. Войнова[1], Н. Гачева[1], Е. Ташева[2], И. Иванов[1], Е. Добрева[1], И. Томова[3], В. Генова[4], И. Маева[5]

[1] Национален Референтен център по ВБИ, НЦЗПБ, София
[2] Министерство на здравеопазването, [3] 1Ва СБАЛАГ, [4] СБАЛДБ , София
[5] РИОКОЗ Столична

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF A MULTIDRUG-RESISTANT S. MARCESCENS OUTBREAK IN A NEONATAL UNIT

R. Vatcheva-Dobrevska[1], T. Kamenova[2], V. Voynova[1], N. Gatcheva[1], E. Tasheva[2], I. Ivanov[1], E. Dobreva[1], I. Tomova[3], V. Genova[4], I. Maeva[5]*

[1] National Reference Centre for HAI, NCIPD, Sofia
[2] Ministry of health, [3] 1st Specialized hospital for active treatment in obstetrics and gynaecology , Sofia, [4] Specialized hospital for active treatment in paediatric diseases , Sofia, [5] SRIOKOZ

Key words: nosocomoal, outbreak, *Serratia marcescens*, genotyping

Summary. The nosocomial spread of ESBL producing *S. marcescens* remains a significant world-wide problem.This study investigates the epidemiology of a nosocomial outbreak of ESBL producing *S. marcescens* in a neonatal unit.
Methods: A total of six infants were clinically studied. Three of them have experienced various clinical symptoms, one died with meningitis and two were clinically healthy. Six isolates *S. marcescens* were cultured from CSF (1), throat aspirate (3), nasal swabs (2). Identification, antimicrobial susceptibility and tests for ESBL production were performed by VITEK 2 (BioMerieux, France) and conventional methods. PCR detection and sequencing analysis of CTX-M, SHV and TEM ESBL encoding genes was performed. Molecular typing was carried out by using ERIC-PCR and REP-PCR. The fragment analysis was carried out in a novel capillary electrophoresis instrument that generates results within eight minutes.
Results: The antibiotic susceptibility testing revealed two types: five isolates were multidrug resistant, susceptible only to fluoroquinolones and carbapenems and one isolate was generally susceptible. Only CTX-M-3 ESBL gene was found among the five MDR strains. The molecular typing grouped the isolates in two clusters: one containing the five identical MDR isolates and a second one including the unrelated susceptible strain. The two methods applied generated concordant results.
Conclusions: This study is the first analyzed by methods of molecular epidemiology and detection of resistance genes nosocomial *S. marcescens* outbreak in neonatology unit in Bulgaria. The applied PCR typing systems ERIC-PCR and REP-PCR proved efficient for discrimination of closely related as well as unrelated nosocomial isolates.

Ключови думи: вътреболничен, взрив, *Serratia marcescens*, генотипиране

* E mail: r_dobrevski@gmail.com

Увод

Бактериите от вида *Serratia marcescens* са познати като причинители на вътреболнични инфекции, в т.ч. пневмония, раневи инфекции, уринарни инфекции и септицемия [8]. Съществуват множество съобщения за вътреболнични взривове, причинени от *S. marcescens*, които датират още от 1950-те години. Тъй като е опортюнистичен патоген, тя засяга главно пациенти от неонатологични и хирургични клиники, както и такива от отделения за интензивно лечение (ОИЛ) [1, 10, 16]. Недоносените новородени в интензивни неонатологични клиники са във висок риск за развитие на инфекции, свързани с медицинското обслужване. Рисковите фактори включват вроден имунодефицит, редица инвазивни процедури, включването на ЦВК и др. [7]. Въпреки, че Грам-положителните коки са доминиращи патогени в неонатологичните ОИЛ, инфекциите, причинени от Грам-отрицателни патогени се отличават със значима заболяемост, по-висока смъртност и често предизвикват взривове. В голямо мултицентрово проучване *S. marcescens* се свързва с 2.2 % от епизодите на първичен сепсис при новородени с ниско тегло и с ниво на смъртност 35,9 % [13].

Лечението на тези инфекции обикновено е много трудно поради различни механизми на естествена или придобита резистентност към антимикробни средства. Резистентността е комбинирана, към бета-лактами, вкл .обусловена от широкоспектърни бета-лактамази (ESBL), аминогликозиди, флуорохинолони и/или ко-тримоксазол [11]. Сериозен терапевтичен проблем представляват щамовете *Serratia marcescens*, с проявена резистентност или с понижена чувствителност към карбапенеми, дължаща се на продукция на KPC -2 бета-лактамаза, плазмидно-детерминирана от bla_{KPC-2}- ген [4].

През октомври 2007 г. възниква епидемичен взрив сред новородени деца в специализирана АГ болница "D", причинен от множествено-резистентни изолати *Serratia marcescens*. Един от случаите, с диагноза неонатален сепсис и менингит, завършва фатално. При два от случите възникват симптоми на възпалителен процес, които са овладяни, а в останалите случаи се констатира главно колонизация.

Цел на настоящото съобщение е:

– да представи резултатите от извършеното епидемиологично проучване на епидемичен взрив, причинен от *Serratia marcescens* в неонатологично отделение, с прилагане на методите на класическата и молекулярна епидемиология;

– да се установи с помощта на методите на молекулярната биология клонална обвързаност между клиничните изолати *Serratia marcescens* и да се идентифицират гени на резистентност, носени от тях.

Материали и методи

Епидемиологична анкета. Извършен е преглед на медицинска документация и болнични документи, които са изискване на нормативни уредби, клинико-епидемиологично проучване, а също така е оказана организационно-методична помощ в лечебното заведение.

Молекулярна диагностика. В НРЦ-ВБИ е извършено изследване на клиничните изолати *Serratia marcescens* с молекулярно генетични методи за доказване клонална обвързаност и гени, детерминиращи резистентност.

Молекулярно типиране на клинични изолати Serratia marcescens:

– Шест изолата, произхождащи от клинични материали от новородените деца, бяха изследвани за наличие на клонална обвързаност между тях (Табл.1). ДНК беше изолирана посредством DNA minikit (Qiagen,Germany), за да се избегне разграждането ѝ, медиирано от екзоцелуларната нуклеаза на *S.marcescens;*

– Молекулярно типиране за определяне на генетично родство и клонална обвързаност посредством Enterobacterial repetitive Interspersed Consensus Elements (ERIC-PCR) по Versalovic J.,1994 [3,12]. Типирането беше извършено с ERIC и REP – PCR в две отделни реакции, със следните праймери:

- ERIC1R 5'-ATGTAAGCTCCTGGGGATTCAC-3'
- ERIC2 5 -AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG-3
- REP1R 5'-IIIICGICGICATCIGGC-3'
- REP2I 5'-ICGICTTATCIGGCCTAC-3'

PCR продуктите бяха сепарирани посредством капилярна електрофореза: автоматизирана система QiAxcel (Qiagen Corp.) в обхват

15bp-5kb. Пълната електрофореза с този метод протича за около 10 минути, което позволява резултатът да бъде получен в същия ден.

Резултатите бяха анализирани софтуерно чрез Bionumerics v4.5 (Applied Maths, Belgium). Степента на сходство се определяше чрез Pearson коефициент на корелация. Дендрограмите бяха конструирани с използване на UPGMA алгоритъм.

Изследване механизмите на резистентност: видове ESBL-доказване и генотипиране чрез PCR по Baraniak, A. et al., 2002 .

Наличието на *bla*TEM, *bla*CTX-M и *bla*SHV гени беше изследвано със SYBR

Green Real-time PCR и анализ на температурната крива. PCR програма на Bio-Rad IQ5 Real-time апарат. Праймери за доказване на гени, кодиращи ESBL :

ALA2 5'ATGGTTAAAAAATCACTGCG 3' – *bla*CTX-M-I group

P2D 5'CAGCGCTTTTGCCGTCTAAG 3' – CTX-M family-specific

ALA2/ P2D амплифицират 941 bp от кодиращия участък на *bla*CTX-M група 1, които до засега са единствените докладвани у нас [2, 9].

OS5 5'TTATCTCCCTGTTAGCCACC) и OS6 5'GATTTGCTGATTTCGCTCGG:

за амплификация на 795 bp фрагмент от *bla*SHV фамилия гени. (5)

TEM-F 5'ATGAGTATTCAACATTT и TEM-R 5'CTCGTCGTTTGGTATGGC

(525 bp fragment): за детекция на *bla*TEM

Резултати и обсъждане

Проучени са следните документи:

1. Истории на заболяване на преминали родилки и новородени в периода от 12.09.2007г. до 24.10.2007 г.;

2. Протоколи, технически фишове и вътреболнични стандарти за медицински дейности, прилагани в болницата в приемно, родилно отделение и отделението по неонатология;

3. Преглед и коментар на протоколи от заседанията на комисия по ВБИ, както и програмата за борба с ВБИ на болницата;

4. Преглед на документацията, отразяваща сестринските и лекарските рапорти в отделението по неонатология;

5. Преглед на журналите на микробиологична лаборатория;

6. Програма за антибиотичната политика на болницата, както и предприеманите действия във връзка с нея;

7. Правилник за вътрешния ред.

Направени са следните констатации, относно вътрешен и външен контрол на дезинфекция, стерилизация и ВБИ: болницата има програма за борба с ВБИ и комисия, изградена със Заповед на Директора. Представени са протоколи за работата на комисията. Извършва се вътрешен и външен контрол на дезинфекцията и стерилизацията и на ВБИ.

По вътрешния контрол:

– Провежда се микробиологичен мониторинг на дезинфекцията и стерилизацията – около 120 до 300 проби годишно;

– Извършват се микробиологични изследвания в родилно и неонатологично отделения за контрол на ВБИ: в неонатология при преминали 3 176 деца (за 9 месеца на 2007 г.) са извършени 4 893 изследвания и при около 6,4 % са изолирани микроорганизми;

– в родилно отделение при 3 133 преминали болни са изследвани микробиологично 12 % за 9 мес. на 2007 г.

Тези цифри показват добър микробиологичен мониторинг.

Проведен външен контрол от РИОКОЗ – около 260-370 проби годишно (последните три години) за микробиологичен мониторинг на дезинфекцията и стерилизацията. В предписанията, направени от РИОКОЗ са отразени минимални забележки, които са изпълнявани от болницата.

Извършена е проверка на 12 случая в посочения период от време. На табл. 1 са представени констатираните рискови фактори за развитие на инфекция при новородените деца, от които са налице клинични изолати *Serratia marcescens*. Само при един от пациентите, с най-висок риск, е наблюдавана тежка клинична картина, проява на генерализиран неонатален сепсис и летален изход.

При 4 деца е изолирана *Serratia marcescens*, но клинични прояви не е имало.Това е обяснимо с факта, че децата са доносени, с ограничен брой рискови фактори и относително добра реактив-

ност. При останалите 7 деца, които са високорискови, има клинична симптоматика и параклинични данни за възпалителен процес. При три от тях се изолира *Serratia marcescens*. При всички тях е проведено успешно лечение (Табл. 2).

На постъпилите изолати *Serratia marcescens* в НРЦ-ВБИ, НЦЗПБ бяха извършени изследвания с конвенционални микробиологични и молекулярно-биологични методи. Биохимична идентификация и изпитване чувствителността на изолатите към антимикробни средства беше извършено посредством автоматизираната система VITEK (Bio Merieux, France) и конвенционални методи.

1. Резултатите потвърдиха идентификацията на *Serratia marcescens* и показаха за изолатите от 1 до 5 идентична характеристика при антимикробната резистентност. Изолатите (№№ 1,2,3,4,5,) показаха устойчивост (R), интермедиерна чувствителност (I) и чувствителност (S) към антимикробни средства, както следва:

R: cefalothin, cefotaxime, cefuroxime;

R: ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, carbenicillin, amikacin, gentamicin, sulfmethoxasole /trimethoprim

S: cefoxitine, ceftazidime, ciprofloxacin, nalidixic acid, chloramphenicol, tetracycline (in vitro) imipenem, meropenem

Изолат № 6 (5512) показа различие в чувствителността си към антимикробни средства:

R: cefalothin, ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid

S: cefoxitine, cefotaxime, ceftazidime, carbenicillin

S: ciprofloxacin, amikacin, gentamicin nalidixic acid, chloramphenicol, sulfmethoxasole /trimethoprim, imipenem, meropenem

I: cefuroxime, tetracycline

2. Изследване за продукция на широкоспектърни бета – лактамази (Extended Spectrum Beta-Lactamases-ESBL), бе проведено с двойно-дисков дифузионен метод (V. Jarlier, 1995) и системата VITEK 2 (Bio Merieux, France) .

А. Изолатите (№ 1,2,3,4,5) показаха положителен резултат с двата фенотипни метода за продукция на широкоспектърни бета-лактамази (ESBL);

Б. Изолат № 6 (5512) показа отрицателен резултат за продукция на широкоспектърни бета–лактамази (ESBL).

Изхождайки от постановката, че с методите на генотипизирането е възможно да се определи дали епидемиологично свързаните изолати са и генетично свързани, т.е да се потвърди връзката между случаите, както и в редица случаи да се получи информация за първичния източник, ние приложихме комплекс от молекулярно-биологични методи. Всички молекулярни техники за типизиране се основават на общи концепции – оценка на полиморфизмите (разликите) в ДНК молекулата и тяхната възпроизводима, специфична и чувствителна детекция [14].

Презумпции при прилагане на генотипизирането за контрола на ВБИ:

1. Епидемичните изолати произлизат от един единствен предшественик или клон;

2. Такива изолати имат еднакъв генотип;

3. Епидемиологично несвързаните изолати имат различен генотип.

Изключения:

– недостатъчна дискриминативна способност на метода

– ограничена генетична вариабилност във вида

– мутации, придобиване на плазмиди и др. по време на епидемичния взрив.

Фиг.1. ERIC PCR на 6 клинични изолата *Serratia marcescens* от новородени деца.

Беше доказана директна клонална обвързаност на множествено-резистентните изолати №№ 1,2,3,4,5 (666 ,5572, 5480, 5905,5672). Те показват генетична идентичност над 95 %, което ги прави принадлежащи към 1 щам (Bio Numerics ver. 4.5.) (Фиг.1).

Изолат № 6 – 5512 (позиция 3 на Фиг.1), непродуциращ ESBL, не принадлежи към този клон.

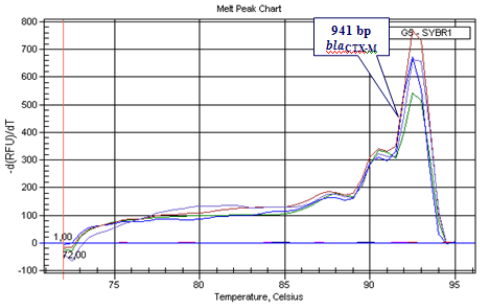
Доказани фамилия гени CTX-M при щамове №№ 1,2,3,4,5. (Фиг 2). Не се доказват при щам № 6-5512, който и при своята фенотипна

характеристика показва чувствителност към cefotaxime.

Фамилия гени за SHV и TEM бета-лактамази не се доказват при нито един от изолатите *Serratia marcescens* от новородените деца.

Посредством ДНК-секвенционен анализ беше идентифицирано, че всички пет изолата, продуциращи ESBL, носят *bla*CTX-M-3 гени.

В литературата се съобщават данни за разпространението на този тип бета-лактамаза в особено висок дял – 65 % от всички изолати *Serratia marcescens* при проучване на взрив в медицински център в Тайван [13]. При взрив, причинен от *Serratia marcescens*, засегнал девет пациенти от четири клиники на българска болница, е доказан един клон, продуцент на CTX-M-3 ESBL [6].



Фиг. 2. Детекция на гени, кодиращи широкоспектърни бета-лактамази, принадлежащи към типа CTX-M при клинични изолати *Serratia marcescens* от новородени деца

Заключение

През октомври 2007 г. в болница „Д" се развива вътреболничен взрив, причинен от *Serratia marcescens*, засегнал 6 новородени деца, с един случай с летален изход. При фаталния случай от церебро-спинална течност се изолира множествено-резистентен, продуциращ CTX-M-3 широкоспектърна-бета-лактамаза щам *Serratia marcescens*. При епидемиологичното проучване се установи, че клиничните изолати *Serratia marcescens* от останалите 5 деца са причинили главно колонизация.

Въз основа на получените данни считаме,че бактериалните изолати *Serratia marcescens* принадлежат към 2 щама: 5 от тях, множествено –резистентни, продуценти на ESBL от типа CTX-M-3, принадлежат към един щам и 1 изолат, непродуциращ ESBL, принадлежи към отделен щам. Методите за молекулярно типиране, с използване на епидемиологични маркери, са особено важни при опита да се проследи източника на инфекция и механизма на предаване, както и за предотвратяване предаването от пациент на пациент [11,13]. Те са ценни за подпомагане на традиционните мерки за контрол на инфекциите и подобряване стратегията за откриване и овладяване на вътреболнични взривове.

Поради липса на изолати от околна болнична среда не беше възможно установяването на първичния източник. Независимо от това, кръстосаното предаване посредством контакт с контаминирани ръце, е вероятен път на предаване на инфекцията при този взрив.

Стриктното придържане към политика на добра хигиена на ръцете на медицинския персонал, кохортното обслужване, изолацията на колонизирани или инфектирани пациенти, както и строгата болнична хигиена, са ключови фактори за ограничаване на епидемичния взрив.

По наши данни това е първи взрив в неонатологично отделение, предизвикан от нозокомиални *S. marcescens* в България, при който щамовете са типирани с доказана клонална принадлежност и идентифицирани гени на резистентност.

Табл. 1. Данни за риск при новородени деца в периода на взрив от Serratia marcescens

Бебе № / дата на раждане	Данни за риск
0245 **4.10.2007 г.**	– **Високорискова** бременност – предшестващ **стерилитет;** две неуспешни in vitro – бременност след инсеминация в чужбина **– респираторна инфекция** на майката; АБ лечение – рецидивиращ **генитален Herpes simplex** – **преждевременно** пукнат мехур – преждевременно **раждане поради инфекция на майката** – **Цезарово сечение** в интерес на плода
9360 **10.10.2007 г.**	– **Цезарово** сечение – по данни на майката **– АБ лечение**
8568 **4.10.2007 г.**	нормално раждане
0249 **4.10.2007 г.**	**Цезарово** сечение
9341 **9.10.2007 г.**	– **Цезарово** сечение – по данни на майката – **АБ лечение**
5184 **27.09.2007 г.**	– **преждевременно пукнат** околоплоден мехур – нормален механизъм на раждане в 36 г.с. – *изолатите са от 4.10.2007 г.*

Табл. 2. Характеристика на случаите новородени деца с клинични изолати Serratia marcescens

Бебе №	***S.marcescens*** Изолат №/ дата	Материал	Данни за инфекция	АБ лечение	Изход
0245	666	ликвор	– **4 ден**: *иктер, мускулна хипотония, арефлексия;* – **5 ден:** *хеморагична диатеза, гърчове, промени в съзнанието,* ***неонатален сепсис***	– Ampicillin – интензивно лечение – допълнителни антибиотици	**Летален**
9360	5572/ 10-11.10.2007	гърло, стомашен аспират	не	Cefatrexil Amikacin	Изписано здраво
8568	5480/ 8.10.2007	стомашен аспират	не	не	Изписано здраво, без лечение
0249	5590/ 11.10.2007	нос, гърло	не	не	Изписано здраво, без лечение
9341	5672/ 10.10.2007	стомашен аспират	не	Cefazolin, Tobramycin	Изписано здраво
5184	5512/ 4-8.10.2007	нос, гърло, стомашен аспират	– след 5 дни: *иктер, интоксикация, зачервен пъпен вал, тромбоцитопения, CRP*	Ampicillin + Cefazolin, Amikacin; Fortum	Изписано здраво

Книгопис

1. Acar, J., Serratia marcescens infections.*Infect.Control*, 1986,**7**, 273-278.
2. Baraniak, A., J. Fiett, W. Hryniewicz, P. Nordmann,M. Gniadkowski. Ceftazidime-hydrolysing CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) in Poland. *J Antimicrob Chemother.*, 2002,50,**3**,393-396
3. Casolari, C.,M.Pecorari, G.Fabio et al..A simultaneous outbreak of Serratia marcescens and Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp Infect.*, **61**,4,312-320.
4. Chang Cai, J. H. Zhou, R. Zhang, G.-X. Chen. Emergence of *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* Isolates Possessing the Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing -Lactamase KPC-2 in Intensive Care Units of a Chinese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.*,2008, 52, **6**, 2014–2018.
5. Gaillot O, Maruéjouls C, Abachin E, Lecuru F, Arlet G, Simonet M, Berche P.Nosocomial outbreak of Klebsiella pneumoniae producing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase, originating from a contaminated ultrasonography coupling gel.*J.Clin.Microbiol.*,1998, **36**: **5**,1357-1360.
6. Ivanova D., R. Markovska, N. Hadjieva, I. Schneider, I. Mitov, A. Bauernfeind. Extended-spectrum -lactamase-producing *Serratia marcescens* outbreak in a Bulgarian hospital. *J.Hosp.Infect* 2008; **70** (1):60-65.
7. Jones, B., LGorman, JSimpson et al. An outbreack of Serratia marcescens in two neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2000;**46**:314-319.
8. Liu P,Y.Lau, B Hu et al. Use of PCR to study epidemiology ofS.marcescens Isolates in Nosocomial Infections. *J.Clin. Microbiol* 1994; **32** (8):1935-1938.
9. Markovska R., E.Keuleyan, I. Schneider, B. Markova, K. Rachkova, M. Sredkova, A. Bauernfeind. CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and dissemination of the plasmidic blaCTX-M-3 in Bulgaria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; **25** (2) :123-125.
10. Milisavljevic V, F Wu, E Larson et al. Molecular epidemiology of Serratia marcescens outbreaks in two Neonatal Intensive Care Units. *Infect.Contr.Hosp.Epidemiol* 2004 ;.**25** (9) :719-721.
11. Naumiuk L, A. Baraniak, M. Gniadkowski et al. Molecular epidemiology of Serratia marcescens in Two Hospitals in Danzig, Poland, Over a 5 Years Period. *J Clin Microb* 2004; **42**(7): 3108-3116.
12. PattonT, S Katz, R Sobieski et al.Genotyping of clinical Serratia marcescens isolates: a comparison of PCR-based methods.*FEMS Microb.Lett* 2001**; 194**:19-25.
13. Stoll B, N Hansen, A Fanaroff et al..Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal research Network. *Pediatrics* 2002;**110** (1): 285-291.
14.Tenover F, R Arbeit, R Goering and al. Molecular Typing Working Group of the SHEA. How to Select and Interpret Molecular Strain Typing Methods for Epidemiological Studies of Bacterial Infections: A Review for Healthcare Epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;**18**:426–439.
15. Wua L, M Tsoub, H Wuac et al. Survey of CTX-M-3 extended-spectrum -lactamase (ESBL) among cefotaxime-resistant *Serratia marcescens* at a medical center in middle Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; **49** (2):125-129.
16. Yu I, T Wu, M Pfaller et al. Serratia marcescens-historical perspective and clinical review. *N.Engl J Med* 1979; **300**: 887-893.

Настоящото съобщение е представено на 18th ECCMID, 18-22 April,2008, Barcelona, Spain, P799. *Clin Microb Infect*, 2008, vol.14, s7, 206.

Забележка: Съобщението е изнесено на VII Национален симпозиум по нозокомиални инфекции и дезинфекция, 30 октомври 2008г., София

Нозокомиална пневмония при пациенти с остър панкреатит в условията на интензивно отделение: 5-годишен анализ

Н. Радева-Дафинова[1]*, Р. Радев[2], И. Гетов [1], Д. Стойков[3], Вл. Радев[2], Р. Ставрова[2]

[1] *МУ София – Фармацевтичен факултет,* [2] *МУ Плевен – КАИЛ ,*
[3] *МУ Плевен – Клиника по висцерална хирургия*

Keywords: nosocomial pneumonia, acute pancreatitis, ICU, prevention and infection control.

Ключови думи: нозокомиална пневмония, остър панкреатит, интензивно отделение, профилактика и контрол на инфекцията

NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS IN AN INTENSIVE CARE UNIT: A 5-YEAR EXPERIENCE

N. Radeva-Dafinova[1], R. Radev[2], I. Getov[1], D. Stoikov[3], Vl Radev[2], R. Stavrova[2]*

[1] *Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia*
[2]*Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital Pleven*
[3] *Department of Visceral Surgery, Medical University, University Hospital Pleven*

Summary: In patients with acute pancreatitis, pneumonia is one of the most common extra-abdominal complications. The purpose of this retrospective study is to analyze the cases of nosocomial pneumonia in the postoperative period in patients with acute pancreatitis, focusing on the risk factors for the development of the disease and major causal organisms, and to propose a scheme for empiric treatment of nosocomial pneumonia. The study covered a period of 5 years (2005 – July 2009) and all of the 154 patients with acute pancreatitis admitted to the Anesthesiology and Intensive Care Unit of a University hospital during this period were included. Most of the patients (111 or 72,1 %) have undergone multiple operations or high-risk procedures, such as programmed peritoneal lavage. Our results indicate the predominant prevalence of Gram negative bacteria. It was shown that in the recent years there have been no significant changes in the microbiological characteristics of the nosocomial pneumonia in our unit. Based on the literature sources a rational scheme of empiric antimicrobial therapy is proposed.

Увод

При болни с остър панкреатит, пневмонията е едно от най-често срещаните екстраабдоминални усложнения. Пряката лимфна връзка с лявото субдиафрагмално пространство е една от основните причини за белодробни и плеврални усложнения. При остър панкреатит, придружен от пневмония, прогнозата се влошава. Тя става още по-тежка, когато към тях се прибави и интраабдоминален сепсис.

Честотата на нозокомиалната пневмония (НкП) при хирургично-болните с планова оперативна интервенция е 6 %, а при тези, извършвани в спешен порядък, нараства до 15 % [5], а леталитетът достига 30 % – 70 % [8,6].

НкП може да бъде причинена от много и различни инфекциозни агенти. Тя има полимикробен характер, като най-чести причинители са: *P.aeruginosa, E.coli, K.pneumonie, Acinetobacter* spp. (отрицателни по Грам аеробни микроорганизми). През последните

* E mail: drnradeva@gmail.com

15 години се отбелязва увеличение на честотата на НкП, предизвикани от Грам + микроорганизми, включително метицилин-резистентния *S. aureus*. При някои ситуации расте значението на други микроорганизми. Честотата на полирезистентните причинители като *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia ceracia* варира в зависимост от стационара, популацията на пациентите, типа на интензивното отделение. Това налага провеждането на локален епидемиологичен надзор за етиологията и антимикробната резистентност на причинителите на НкП [6,8].

Целта на настоящето ретроспективно проучване е да обобщи информацията за нозокомиалните пневмонии, възникнали в следоперативния период при болни с остър панкреатит в условията на интензивно лечение, да направи анализ на данните по отношение на рисковите фактори за тяхното развитие и основните им причинители и да предложи примерна схема за лечение на нозокомиална пневмония при такива пациенти.

Материали и методи

УМБАЛ "Д-р Г. Странски" – Плевен е университетска болница с над 1 000 легла, която осигурява специализирано болнично лечение за пациенти от областта на гр. Плевен и съседни области и представлява клинична база за обучение на студенти и специализанти по медицина и здравни грижи. През периода 2005 – 30.06.2009 г. през Клиниката по анестезиология и интензивно лечение (КАИЛ) на УМБАЛ „Г. Странски", гр. Плевен са преминали 154 болни с остър панкреатит. На таблица 1 са представени данни за разпределението по пол и възраст на всички болни, включени в изследването. Преобладават пациентите от мъжки пол: 93 (60,4 %) мъже и 61 жени (39,6 %). Във възрастовата структура с най-голям дял са заболелите на 45–59 год. (31,2 %) и на 60–75 год. (40,2 %), общо те представляват около три-четвърти от лекуваните в клиниката пациенти.

На микробиологично изследване са подложени 85 пациенти.

Резултати и обсъждане

От 154 болни, лекувани в клиниката, освен основното страдание, при 26 (16,9 %) е установена НкП, като при 1/3 от тези болни (9 случая) на третото денонощие след приемането в КАИЛ се е развила ранна НкП с разгъната клинична картина (фебрилитет, левкоцитоза, гноевиден секрет на храчка).

Общо, анализът на данните за наблюдавания период показва, че от 154 преминали през КАИЛ болни с остър панкреатит, с ранно развила се НкП са 9 болни (5,8 %), а 17 (11,0 %) са пациентите с късно развила се НкП (след третото денонощие от постъпването в клиниката).

От всичките 154 болни с остър панкреатит множествени оперативни намеси са претърпели 52 (33,8 %) и още 59 (38,3 %) са с рискови процедури: програмиран перитониален лаваж – 33 (21,4 %), реоперации и перитониален лаваж – 26 (16,9 %) болни.

От изследваните микробиологично 85 пациенти с НкП са взети материали както следва: 187 проби от ендотрахеален аспират и 57 проби от бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ), 58 хемокултури. Получените резултати сочат определено преобладаване на Грам отрицателните бактерии (над 80 %), с доминиране на *P.aeruginosa и Acinetobakter* spp. (над 60 %).

Тези резултати показват, че през последните 4-5 години не е настъпила съществена промяна в микробиологичната характеристика на НкП в клиниката. Това налага задължително включване на антипсевдомонасни антибиотици към антимикробния режим при стартиране на емпиричната терапия.

Днес без съмнение може да се заяви, че ключов момент в лечението на НкП се явява адекватно назначената емпирична терапия. Направените многочислени клинични изследвания достоверно свидетелстват, че при неадекватен избор на стартова антибактериална терапия при пациенти с НкП, показателят смъртност се повлиява неблагоприятно, дори ако терапията се промени в процеса на лечението [12,13].

На таблица 2 е предложена примерна схема на емпирична терапия на НкП [10,15,3,7].

При наличие на MRSA към всяка от схемите може да бъде добавен гликопептид (ванкомицин, тейкопланин) или оксазолидин – линезолид, а при висок риск от аспирация и анаеробни причинители е целесъобразно да се добавят към комбинациите линкозамини (клиндамицин или линкомицин) или препарати от групата на антипротозойните средства (метронидазол), с изразено действие срещу анаеробните инфекции.

Това е схемата на емпиричната антибактериална терапия при НкП, която сме приели.

От 154 постъпили пациенти в клиниката 26 (16.9 %) са развили НкП и при тях емпирично е определена антибактериалната терапия в зависимост от клиничното протичане на основното

Табл. 1. Разпределение на пациентите, включени в проучването по пол и възраст по години за периода 2005 – 30 юни 2009 г.

Година	Пол М / Ж	Възрастова структура				Общ брой болни	
		До 44 год.	45–59 год.	60–75 год.	75–89 год.		
2005	**Мъже**	6	4	6	2	18 (69,2 %)	26
	Ж ени	0	1	6	1	8 (30,8 %)	
2006	**Мъже**	3	5	6	7	21 (70,0 %)	30
	Жени	0	2	4	3	9 (30,0 %)	
2007	**Мъже**	4	6	9	5	24 (70,6 %)	34
	Жени	0	5	4	1	10 (29,4 %)	
2008	**Мъже**	5	11	8	2	26 (51,0 %)	51
	Жени	2	10	12	1	25 (49,0 %)	
2009 до 30.06	**Мъже**	0	1	3	0	4 (30,8 %)	13
	Жени	1	3	4	1	9 (69,2 %)	
Общо м/ж, %	93 / 61 60,4 %/39,6 %	21 (13,6 %)	48 (31,2 %)	62 (40,3 %)	23 (14,9 %)	154 (100,0 %)	

Табл. 2 . Примерна емпирична антибактериална терапия при НкП

Клинична ситуация	**Режим на антибактериална терапия**	**Режим на антибактериална терапия в КАИЛ на УМБАЛ гр. Плевен**
Болни от хирургическото отделение	Цефалоспорини II поколение; Цефалоспорини III поколение, не притежаващи антипсевдомонасна активност (цефтриаксон, цефотаксим); Амоксицилин/Клавуланова киселина; Цефоперазон/Сулбактам.	Цефалоспорини II поколение; Цефалоспорини III поколение (цефтриаксон, цефотаксим); Цефоперазон

Клинична ситуация	Режим на антибактериална терапия	Режим на антибактериална терапия в КАИЛ на УМБАЛ гр. Плевен
Болни в КАИЛ (без ИБВ*)	Цефалоспорини III поколение, притежаващи антипсевдомонасна активност (цефтазидим, цефоперазон); Цефалоспорини IV поколение; Флуорохинолони; Амоксицилин/Клавуланова киселина.	Цефалоспорини III поколение (цефтазидим) Цефалоспорини IV поколение; Флуорохинолони: - авелокс (моксифлоксацин) - таваник (левофлоксацин) - ципробай (ципрофлоксацин) -таривид (офлоксацин) - абактал (пефлоксацин)
Болни в КАИЛ (на ИБВ*)	Цефалоспорини III поколение, притежаващи антипсевдомонасна активност (цефтазидим, цефоперазон) + аминогликозид – амикацин; Цефалоспорини IV поколение (цефепим); Цефоперазон/Сулбактам; Флуорохинолони (ципрофлоксацин).	Цефалоспорини III поколение; Цефалоспорини IV поколение Флуорохинолони
НкП – ВАП	Карбапенеми – имипенем-циластатин; Меропенем; Ертапенем; Цефалоспорини IV поколение±аминогликозид	Карбапенеми Цефалоспорини IV поколение Аминоглюкозиди или Флуорохинолони

* Изкуствена белодробна вентилация

страдание (остър панкреатит – ОП) и тежестта и вида на НкП. Най-добри резултати сме постигнали, когато стартовата емпирична терапия се е определяла от групата на карбепенемите, след тази група можем да посочим от нашия скромен опит – групата на цефалоспорини III поколение и аминоглюкозиди. Разбира се, всяка една от посочените групи има условен характер и зависи от клиничната ситуация, епидемиологичната обстановка в клиниката и тази, от която постъпва пациента. Поставянето на болния в условията на ИБВ утежнява обстановката и прави прогнозата съмнителна за изхода от страданието. Не малък проблем тук при тази категория болни е наличието на ВБИ. НкП заема второ място (15–18 %) в структурата на всички болнични инфекциозни усложнения [9,6,14]. При хирургично болни, оперирани в планов порядък НкП се развива като усложнение в 6 % от случаите. Не такава е картината при случаите, когато оперативната интервенция се извършва в спешен порядък. Тук НкП се среща в 15 % от случаите [1]. При нашия анализ – 26 (16,9 %).

Честотата на НкП-ВА (нозокомиална пневмония – вентилатор асоциирана) в общата хирургия е 36 % от случаите на следоперативната пневмония [7]. НкП – ВАП в плановата хирургия заема 22 % за пациенти, които са в условията на ИБВ повече от 2 денонощия. В спешната коремна хирургия този процент е 34,5 %. Смъртността при пациентите с НкП – ВАП зависи от тежестта на основното заболяване, обема на оперативната намеса и достига много висок процент 50–70 % [1,9]. Смъртността има зависимост от микробния причинител (табл. 3) [2,15].

Табл. 3 Смъртност при НкП-ВАП в зависимост от микробния причинител

Микробен причинител	Смъртност, %	Смъртност в КАИЛ, УМБАЛ гр. Плевен (%)
P. Aeruginosa	70–80	60–75
Положителни по Грам бактерии	5–20	5–15
Аеробни – отрицателни по Грам бактерии	20–50	25–55

Въз основа на клиничния ретроспективен анализ (154 преминали болни в КАИЛ при УМБАЛ гр. Плевен), стигнахме до заключението, че за развитието на НкП-ВАП от съществено значение, наред с другите фактори, е микробният причинител.

Заключение

Анализът обхваща един дълъг период от време с 5 години на давност и 154 преминали болни с остър панкреатит и нозокомиална пневмония – достатъчен период от време и достатъчно болни за да направим следните изводи:

1. НкП и НкП-ВАП са сериозни инфекциозни усложнения, които в хода на лечението на острия панкреатит могат да отнемат човешки живот, всяка година все по-трудно се намира правилната стартова емпирична терапия.

2. Опитът в редица европейски страни и у нас показва, че подобряването на епидемиологичната обстановка и повишаването квалификацията на здравните работници (лекари-интензивисти, лекари-хирурзи и специалисти по здравни грижи) дава своя положителен резултат.

Библиография

1. Гельфанд БР, Гологорский ВА, Белоцерковский БЗ, Гельфанд ЕБ, Карабак ВИ, Алексеева ЕА. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных.// М., 2000.
2. Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония у больных в острый период тяжелой травмы. // Дисс.к.м.н. М., 2003.
3. Яковлев СВ, Яковлев ВП. Короткий справочник по антимикробно химиотерапии, Москва – 2002:61-63.
4. Delclaux C, Roupie E, Blot F at al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe ARDS: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;**156:**1092-1098.
5. Fabregas N, Ewig S., Torres A. et al., Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax, 1999 October; **54**(10): 867-873.
6. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia, Centers for Disease Control and Prevention *MMWR,* 1997; **46**(R1):1:79.
7. Gruson D, Hilber G, Vargas F.et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical ICU. Impact on the incidence of ventilator associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Care Med* 2000; **162**(PTL):837-843.
8. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society and Infections Diseases Society of America Guidelines for the Management of adults with hospital – acquired, Ventilator associated and Healthcare – associated Pneumonia. *Am J Respir Crit.care Med.*2005;**171**:388-416.
9. Hospital-acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis, Assessment of Severity, Initial Antimicrobial Therapy, and Preventative Strategies. A Consensus Statement. Official Statement of the American Thoracic Society was Adopted by the ATS Board of Directors, November 1995.
10. Hubmayr RD Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU – Acquired Pneumonia. Ilinois. May2002. *Intensive Care Med* 2002;**28**:1521-1536.
11. Kirtland SH. et al. The Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 1997; **112:** 445-57.
12. Knaus W.A., Draper E.A. et al. Apache II: A Severity of Disease Classification System. *Crit Care Med* 1985;**13:** 818-29.
13. Kollef M.H. Inadequate Antimicrobial Treatment of outcome for hospitalised Patients. *Clin Infect Dis* 2000;**31**(Suppl.4): S131-S138.
14. Montravers P, Veber B, Auboyer C, et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole Study. // Crit Care Med.– 2002; **30**:368-375.
15. Sandiumenge A., Diaz E., Bodi E., Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003;**29**: 876-883.

За мястото на сензорните безконтактни системи при дезинфекцията на ръцете в здравната практика

М. Стоянова*, Е. Алексов, Св. Йорданова

Лаборатория "Дезинфекция, стерилизация и биоиндикатори" – Национален център по заразни и паразитни болести, София

Key words: touch-free dispensers, hand hygiene, healthcare practices

Ключови думи: безконтактни дозатори, хигиена на ръцете, здравна практика

ABOUT THE ROLE OF TOUCHLESS SENSOR-ACTIVATED DISPENSERS FOR THE HAND HYGIENE ADHERENCE IN HEALTHCARE PRACTICES

M. Stoyanova, E. Alexov, S. Yordanova

Laboratory "Disinfection, Sterilisation and Bioindicators" – National Centre of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia

Summary. Healthcare-associated infection (HAI) is one of the most important patient safety problems in the world. Taking into consideration the clinical and economic impact of HAI the World Health Organization (WHO) and the Centers for Disease Control (CDC) recommend that the hand hygiene of healthcare workers be improved. There are many methods to prevent nosocomial infection however most experts agree that improving hand hygiene is the single most effective way. Touchless technology is one of the novel approaches used to improve hand hygiene, worldwide. In Bulgaria, the hands-free sensor–activated systems for hand disinfection have also been introduced, recently. In order to determine whether such type of device is useful in hand disinfection, a study on the microbiological effectiveness of a similar contactless system was performed aimed at measuring the dispensing action of a device offered on our local market. The laboratory investigations were performed on 15 volunteers according to the European Standard EN1500/1997.This study also evaluated skin surface covering of 2 ml (optional) and 3 ml (recommended) alcohol-based disinfectant by didakto-system. The microbiological evaluation was done by finger-printing on a plate after finger contamination with test-suspension of *E.coli* K12.Our results demonstrate that hand disinfection with 2 ml disinfectant achieves bactericidal activity but in this case the didakto-system shows fragmentary covering of hands` skin. In conclusion, the study confirms that the hands-free sensor-activated systems for hand disinfection can be used successfully however a strict observance of disinfectant producers' recommendations is important when using this touchless technology.

* Email: disinfection@abv.bg

Увод

Ръцете са основен фактор за предаване на инфекции. Установено е, че 80 % от нозокомиалните/вътреболнични инфекции (ВБИ) са резултат от предаване на техните причинители чрез ръцете. Ето защо, хигиената на ръцете е от решаващо значение за ограничаване разпространението на тези инфекции.

Добре известно е, че дори кожата на добре измити ръце съдържа бактерии, които се числят към нормалната (резидентна) микрофлора. Резидентните микроорганизми живеят постоянно и се размножават в кожата, като 10-20 % от тях се намират в дълбоките кожни слоеве, в мастните и потни жлези, в космените фоликули [1]. С най-голямо епидемиологично значение, обаче, е временната или т.нар. транзиторната флора, която често е представена от патогенни микроорганизми. Такива са и болничните щамове, причинители на нозокомиални инфекции, като *E. coli, Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus, Candida albicans,* ротавируси и др. Познати са няколко вида антисептични процедури, които целят в различна степен редуциране числеността на микрофлората по ръцете. Такива са обикновеното миене на ръцете с вода и сапун в бита, антисептичното миене с антибактериален сапун, хигиенната и хирургична дезинфекция на ръцете [1].

Съвременна тенденция при хигиената на ръцете е използването на безконтактни технологии, при които мивките се задействат, чрез фотоклетка или педал, дозаторите за кърпи за ръце – чрез сензор, дозаторите за течен сапун и дезинфектанти – чрез лакет, крак или сензор, вратите – чрез сензори или специални приспособления [2]. Безконтактните технологии, освен че предотвратяват възможността за повторна контаминация на ръцете (при допир на кранове, опаковки с антисептици, дръжки на врати и др.), но са и по-атрактивни и предпочитани за използване в практиката (фиг.1). В последните години сензорни системи за безконтактна дезинфекция на ръце се използват и в нашата страна. С цел да се установи дали такъв тип апарати имат място при хигиенната дезинфекция на ръцете проведохме проучване на разпръсквателната способност на подобна безконтактна система, която се предлага на нашия пазар. Проучването е проведено в две направления:

– сравняване покритието на кожата на ръцете с дезинфектанта при препоръчана от производителя разходна норма от 3 ml и с по-ниска такава от 2 ml;

– сравняване биологичната ефективност на извършената хигиенна дезинфекция на ръцете при разходна норма от 2 ml и 3 ml.

Материали и методи

Изпитваният апарат за безконтактна дезинфекция на ръце позволява настройка на дозирането в 10 степени – от 0,5 до 5 ml. Дозаторът има сензор, който при поставяне на ръцете в отвора на апарата, автоматично задейства едно впръскване с избраното количество разтвор. Хигиенната дезинфекция на ръцете е извършена при изпитване на 2 разходни норми: препоръчаната от производителя – 3 ml и при по-ниска от нея – 2 ml. Използваният дезинфектант е разрешен за употреба от Министерството на здравеопазването. Изпитваното количеството се впръсква еднократно от дозатора върху чисти и сухи ръце на 15 доброволци. Втриването на дезинфектанта в кожата на ръцете е извършено по стандартен метод (CEN/EN 1500), който включва 6 стъпки [1,4]. При първата стъпка ръцете се трият длан в длан; при втората – дланта на едната ръка третира гърба на другата; третата стъпка обръща внимание на зоните между пръстите, т.е длан в длан с преплитащи се пръсти; следващата стъпка засяга зоната под ноктите и върховете на пръстите; при петата стъпка се обработват палците, а при шестата върховете на пръстите на едната ръка с кръгово движение се втриват в дланта на другата ръка. Всяка стъпка се повтаря 5 пъти и след приключване на последната, отделните стъпки се повтарят отново до края на експозиционното време. Времето на въздействие по данни на производителя на биоцидния препарат е 30 секунди. За да се сравни покритието на кожата на ръцете с дезинфектанта,

след извършването на хигиенна дезинфекция на ръцете при двете разходни норми, е използван дидактобокс – апарат за визуален контрол на практиките, свързани с хигиената на ръцете. За целта, към прилагания дезинфектант се добавя вещество, което флуоресцира под действието на UV светлина в дидактобокса. В случаите, при които дезинфекцията на ръцете не е извършена съобразно посочената техника или когато количеството на дезинфектанта не е достатъчно, в дидактобокса се наблюдават т.н. зони на "сянка". В тези зони действието на дезинфектанта е недостатъчно или напълно липсва.

Ефективността от извършената хигиенна дезинфекция на ръцете с препоръчаната от производителя разходна норма от 3 ml е сравнена с показаната ефективност при дезинфекция с по-ниска разходна норма – 2 ml. В изпитването са включени 15 доброволци, съгласно Европейски стандарт EN1500/1997 (Химични дезинфектанти и антисептици ; Хигиенна дезинфекция на ръце; Метод за изпитване и изисквания). Върховете на пръстите на двете ръце на всеки един от тях са накапани чрез пипета с 0.1 ml от тест-суспенсия, съдържаща 1.10^9 КОЕ/ml от бактериален щам *E. coli* K12. Следва разтриване на контаминираните пръсти един в друг до пълно изсъхване. Трима от доброволците прокарват трите средни пръста на двете си ръце по диаметъра на 2 петри със селективна среда Макконки, а палецът се провлачва перпендикулярно на образуваните щрихи. Тези 3 проби служат за контрол на растежа преди дезинфекцията. Следва хигиенна дезинфекция на ръцете с впръскване от дозатора на 2 ml дезинфектант. Всички доброволци обтриват за 30 секунди кожата на ръцете си по метода на 6-те стъпки, след което, по описания метод на пръстовите отпечатъци [3], провлачват пръстите си по Макконки среда с добавен неутрализатор, спиращ действието на използвания дезинфектант. Заразените петрита се култивират в термостат при 37^0C, като резултатът се отчита на 24 -ия и 48-ия час. След 3 дни цялата процедура се повтаря, като този път дезинфекцията се извършва при впръскване от дозатора на 3 ml препарат. След приключване на опита, резултатите от двата варианта се сравняват.

Резултати

При сравнителния анализ на получените резултати се установи, че при впръскване на 2 ml дезинфектант при всички доброволци се наблюдават зони на сянка (фиг. 2А), а при впръскване на 3 ml покритието на кожата на ръцете е цялостно (фиг. 2Б). По този начин количеството от 2 ml се явява недостатъчно за пълното омокряне на кожата на ръцете с дезинфектанта, което е предпоставка за некачествено извършена дезинфекция и крие риск от предаване на патогени чрез ръцете.

Резултатите от втория етап на проучването, след заразяване на доброволците с тест-суспенсията, показаха масов растеж на *E. coli* във всички контроли (фиг. 3) и липса на растеж или единични колонии (1-4 КОЕ/ml) след извършена хигиенна дезинфекция на ръцете и при двете изпитвани разходни норми. Еднаквите резултати говорят за постигнат бактерициден ефект (по отношение на *E. coli*) и при по-ниска от препоръчаната от производителя разходна норма, което би могло да се обясни с равномерното разпръскване на дезинфектант от изпитваната безконтактна система за дезинфекция на ръце. Този резултат, обаче, не би могъл да се гарантира във всички случаи, тъй като данните от дидактобокса показват, че 2 ml не са достатъчни, за да покрият напълно кожата на ръцете. За пълното омокряне на кожата влияние оказват, както впръсканото количество дезинфектант, така и големината на ръцете и типа кожа.

Изводи:

1. При извършване на хигиенна дезинфекция на ръцете с количество дезинфектант по-ниско (2 ml) от препоръчаното от производителя се наблюдават зони на "сянка", факт, който крие риск от предаване на инфекции чрез ръцете. Това налага стриктното спазване на разходната норма и времето на въздействие, препоръчани от производителя на използвания с безконтактната система дезинфектант.

2. Постигнатата биологична ефективност при хигиенна дезинфекция на ръцете с по-малко количество препарт от препоръчаното от про-

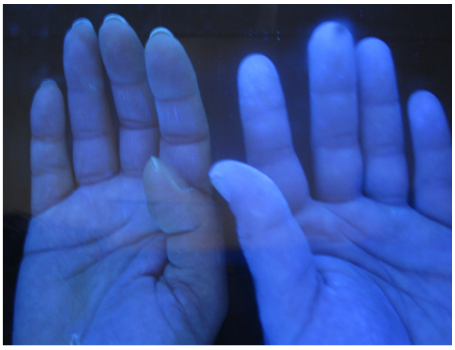
изводителя може да се обясни с равномерното разпръскване на дезинфектант от изпитваната безконтактна система за дезинфекция на ръце.

3. Предвид добрата разпръсквателна способност на безконтактните системи за дезинфекция на ръце, чрез които се предотвратява и възможността за повторната им контаминация, този тип апарати могат да се препоръчат за приложение в практиката.

А) Б) В)

Фиг.1. Примери на използвани безконтактни технологии: А) механично приспособление за отваряне на врати Б) дозатор за течен сапун/дезинфектант; В) сензорен апарат за еднократни хартиени кърпи

А)

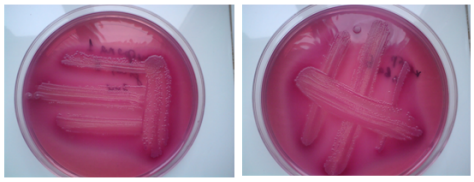


Б)

Фиг. 2. Контрол на извършената хигиенна дезинфекция на ръцете чрез дидактобокс:

А) дезинфекция с 2 ml дезинфектант

Б) дезинфекция с 3 ml дезинфектант



Фиг. 3. Контроли с масов растеж на E. coli преди извършване на хигиенна дезинфекция на ръце

Библиография

1. Медицински стандарт по профилактика и контрол на вътреболничните инфекции (проект), Декември 2009, http://www.mh.government.bg/Articles.aspx?lang = bg-BG&pageid = 393&currentPage = 8&categoryid = 2004.
2. Fox J. Motivating Factors In Touch-Free Technology, January 2007 http://www.cleanlink.com/SM/article/Motivating-Factors-In-TouchFree-Technology--5999.
3. Hautemaniere A, N Diguio, MC Daval, PR Hunter, P Hartemann. Short-term assessment of training of medical students in the use of alcohol-based hand rub using fluorescent-labeled hand rub and skin hydration measurements. *Am J Infect Control.* 2009; **37:**338-40.
4. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, 2009.

Моята болница: една нова инициатива на специалистите по здравни грижи в Университетска болница „Св. Анна"– София

Л. Делева*

Автор и главен координатор на изданието "Моята болница" – УМБАЛ „Св. Анна", София

MY HOSPITAL: A NEW INITIATIVE OF THE IC SPECIALISTS OF UNIVERSITY HOSPITAL "ST ANNA", SOFIA

L. Deleva

Author and senior coordinator of publication "My hospital" – University Hospital "St Anna", Sofia

На 12 май 2009 година стартира ново печатно издание по инициатива на професионалистите по здравни грижи от УМБАЛ „Света Анна"– София АД. Авторите на изданието „Моята болница " са дълбоко убедени в необходимостта от предоставяне на повече информация в сферата на „болничната хигиена", която изцяло е свързана с осигуряване на качествени здравни грижи. В изданието, предназначено за професионалисти по здравни грижи, намират място материали от форуми на международни организации с основна цел: „Превенция и контрол на инфекциите". Убедени сме, че като страна на Европейския съюз трябва да пренесем в нашата практика европейските стандарти, които в съответствие с нашия опит да гарантират качествени здравни грижи.

Сигурни сме, че можем да бъдем полезни, тъй като нашата болница е една от шесте моделни болници в страната, които бяха включени в Българо-швейцарската програма по болнична хигиена. Нашето желание е, също така, да запознаваме медицинските сестри и с дейността на Българската асоциация по превенция и контрол на инфекциите – БулНозо.

В първия брой на изданието запознахме нашите колеги с IFIC – Международната федерация по контрол на инфекциите и БулНозо. Другите теми включват:

- Какво е болнична хигиена?
- Хигиена на ръцете.
- Инфекции предавани по кръвен път.

Във втория брой предоставихме информация за професионалните здравни рискове за работещите в сферата на здравеопазването:

- Нозокомиален вирусен хепатит.

*E-mail: lilianadeleva@abv.bg

- Предотвратяване на инфекции, предавани по кръвен път.
- Инфекции, свързани с медицинското обслужване.
- Превенция на инфекциите, свързани със съдовите катетри.
- Поставяне и поддържане на периферна венозна канюла – Протокол, изработен от работна група с активното участие на колеги от Германия и Швейцария.
- Грешки и рискове при провеждането на дезинфекция на повърхности
- Туларемия.

За нас е изключително удоволствие да предоставяме трибуна на наши гости, които ни запознават с теми, свързани с болничната хигиена и с интересни материали, повишаващи медицинска ни култура. До сега ни гостуваха: д-р Колев – ЕКОЛАБ, м.с. Невена Ангелова – хигиенна сестра в УМБАЛ "Свети Георги" Пловдив, д-р Петров – началник на инфекциозно отделение в УМБАЛ"Света Анна, д-р Елена Джигошева – началник на отделението по микробиологична диагностика и болнична хигиена към УМБАЛ"Света Анна"– София.

В третия брой на списанието ще намерите:

- Централни венозни катетри – асистиране и поддържане.
- Превенция на инфекцията на уринарния тракт;
- Още за периферната венозна канюла.
- Инфекции на дихателните пътища.
- Инфекции, предавани по кръвен път.

В изданието ще намерите "Протоколи и алгоритми" – европейски стандарти, с които ще гарантирате безопасност и високо качество при извършването на здравните грижи, **защото хигиенните грижи са по-сигурни грижи**.

Болници – нови колективни членове на БулНозо: МОБАЛ „Д-р Ст. Черкезов“ – Велико Търново (представяне)

Д-р Даниел Илиев – Изпълнителен директор; Маргарита Борисова – Главна сестра

HOSPITALS – NEW CORPORATIVE MEMBERS OF BULNOSO: WE PRESENT MULTIPROFILE HOSPITAL FOR ACTIVE TREATMENT “DR STEFAN CHERKEZOV” – VELIKO TARNOVO

Dr Daniel Iliev – Executive Director; Margarita Borisova – Senior nurse

Summary. Multiprofile Hospital for Active Treatment “Dr Stefan Cherkezov” is the largest acute care hospital in Veliko Tarnovo region of Bulgaria. The hospital is famous for his over 140-year history being created immediately after the Russian-Turkish War for liberation of Bulgaria. Currently, the hospital is situated in two bases and with a staff of 656 healthcare workers (incl. 135 doctors and 314 nursing specialists) ensures a wide spectrum of diagnostic and treatment activities, including primary and secondary prophylaxis. Educational activities and training of medical personnel are among the priorities of the hospital management. In 2009, “Dr Stefan Cherkezov” hospital became one of the three hospitals hosting the regional seminar of BulNoso on patient safety and personnel protection. The short training course (a schedule of 8-hour lectures and a 2–hour practising) in standard precautions and isolation measures was provided to the specialists working in units with a high risk of infection at regional hospitals in V. Tarnovo, Lovech and several smaller medical centres elective for the population in the area. In recognition of BulNoso contributions to the continuing medical education in the area of infection prevention a decision was taken from the hospital board to join the Association as a new corporative member.

МОБАЛ „Д-р Стефан Черкезов“ АД в гр. Велико Търново е най-голямото заведение за болнична помощ на територията на областта, с дългогодишна история и несъмнени успехи в осъществяване на съвременната мисия за осигуряване на качествена медицинска помощ на своите пациенти.

Болницата във Велико Търново е първата българска болница, открита още по време на османското владичество. Историята започва с осъществяването на една родолюбива българска инициатива – завещанието, направено през 1854 г. от Михаил Кефалов позволява разкриването на болница и училище във Велико Търново. Първата болница, наречена „Свети Козма и Дамян безсребреници“ е разкрита на 2 януари 1867 г. в къщата на Хаджи Димитър Хаджиничов, но просъществува за кратко време, поради липса на средства. По-късно, по време на Освободителната война Руският червен кръст и Славянското дружество възстановяват дейността на болницата и лекуват бранителите на Шипченския проход. През 1879 г. по решение на правителството е открита първокласна болница с 60 легла, преместена на 1 септември 1888 г. в специално построеното за целта здание, живописно разположено на висок и стръмен скат – сегашната база II или

т.н. стара болница. През 1973 г. е открит новият стационарен комплекс в северната част на града – база I или „новата“ болница.

Съвременната МОБАЛ, разположена в двете бази, има капацитет от 395 легла. Структурата на болницата включва :

- Консултативно-диагностичен блок
- Стационарен блок
- Административно-стопански блок
- Болнична аптека

Към болницата е разкрита дъщерна структура – МЦ „Аркус Медикъл“ АД за осигуряване на специализирана извънболнична медицинска помощ на пациентите.

В клиничните и лабораторни звена се осигурява широк спектър диагностична и лечебна дейност, както и разнообразна дейност по първичната и вторична профилактика на заболяванията. Пациентите се лекуват в 25 отделения, от които 19 с леглова база и за здравето им се грижат 656 служители, вкл. 135 лекари и 314 медицински сестри, акушерки и лаборанти. Висококвалифицираният медицински персонал от 144 магистри, 2 доктори по медицина и 337 специалисти по здравни грижи работи по 207 клинични пътеки.

Дейността на екипа на болницата обхваща: диагностика и лечение на остри заболявания, родилна помощ, физиотерапия и болнична рехабилитация, диагностика и консултации в други лечебни заведения, клинични изпитания, учебна и научна дейност.

Високоспециализираната медицинска техника, от рода на ядреномагнитен резонанс, компютърен томограф, очен лазер, имунологичен анализатор, е условие за осъществяване на високо хуманната мисия на екипа на болницата.

МОБАЛ „Д-р Стефан Черкезов“ е акредитирана с най-висока оценка и предоставя база за практическо обучение на студентите от Медицинския колеж във В. Търново и за специализация на лекарите.

През ноември 2009 г. болницата предостави своята учебна база на Асоциацията и стана една от трите болници – домакини на регионалния семинар на БулНозо *„Безопасност за пациента и защита на персонала“*. Програмата на семинара включва лекционен курс по основните проблеми на превенцията и контрола на нозокомиалните инфекции – стандартни и изолационни мерки, защита на персонала. Семинарите се организират съвместно с Референтния център по нозокомиалните инфекции на НЦЗПБ и със съдействието на Министерство на здравеопазването, в изпълнение на инициативата на СЗО – „Глобален алианс за защита на пациента“, в която България е официален участник. Високата оценка, която получава от съсловните организации тази форма на продължаващо обучение се определя от значимостта на проблема и комплексното представяне на информацията, съчетано с подхода на практическото наставничество и демонстрация на продуктовата гама в същата област.

За отличната организация и успешното провеждане на семинара в МОБАЛ „Д-р Стефан Черкезов“ допринесоха съвместните усилия на специалистите, активно подкрепени от ръководството на болницата. В резултат, със съвременните стандарти по превенция на нозокомиалните инфекции се запознаха 63 специалисти по здравни грижи и 10 лекари, работещи в рискови звена на болниците в градовете В. Търново, Габрово и Ловеч и част от тях изявиха желание да станат индивидуални членове на БулНозо.

Като признание за приноса на Асоциацията за повишаване квалификацията на специалистите в областта на превенцията и контрола на инфекциите, ръководството на МОБАЛ „Д-р Стефан Черкезов“ взе решение за присъединяването на болницата към БулНозо като един от новите колективни членове на сдружението.

Препъръки за проследяване на ваксиналната защита срещу вирусен хепатит В при медицинския персонал*

RECOMMENDATIONS FOR MONITORING OF HEPATITIS B VACCINE PROTECTION OF MEDICAL PERSONNEL

В България, съгласно нормативната уредба (чл. 16 и 17 и Приложение № 3 от **Наредба № 4 на Министерство на здравеопазването/14 октомври 2002 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на биологични агенти при работа**), работодателят осигурява предекспозиционно и ежегодно медицинско наблюдение и подходяща ваксинация, *„когато се установи, че има риск за здравето и безопасността на работещите, които нямат изграден имунитет към биологичния агент....”* В съответствие с **Методично указание за предпазване на медицинския персонал от инфекция с ХИВ, хепатит В и С вирус, утвърдено със Заповед № РД 09-693 от 25.08.2004 г. (Сл. Бюлетин №9/2005 г.)**, хепатит В ваксинацията се осигурява безплатно за персонала с професионален риск и се прилага след информирано съгласие в съответствие с Наредбата за имунизациите в Р. България.

Във връзка с тези разпоредби възниква необходимост от допълнителни указания, касаещи проследяването на ваксиналната защита при медицинския персонал, който работи в условията на непрекъснат риск от заразяване с вирусен хепатит В. За тази цел предлагаме няколко препоръки, основаващи се на експертни препоръки от водещи в световен мащаб институции, като СЗО и Центъра за контрол на заболяванията в Атланта, САЩ, както и препърки в страни от ЕС.

Съгласно препоръките, медицинският персонал, който се отнася към групата с повишен риск от експозиция на кръвнопреносими инфекциозни агенти, трябва да има **документиран с лабораторно изследване постинфекциозен или поствакcинален имунитет срещу вирусен хепатит В (ниво на защитните антитела anti-HBs >10 mIU/ml).**

Препоръка 1. Не се изисква предваксинално серологично изследване;

Препоръка 2. Препоръчва се поствакcинално изследване на anti-HBs антителата не по-рано от 1 месец след завършване на имунизационната схема (след 3-та инжекция) за установяване наличие или липса на защитен титър на антителата;

Препоръка 3. Лицата, които показват *отрицателен резултат* се изследват първо за носителство на HBs Ag и на тези, които не са носители се прилага една доза ваксина, след което отново след1 месец се проверяват за титър на антителата;

Препоръка 4. На отрицателните (**с титър на анти-HBs < 10 mIU/ml**) се завършва новия 3-кратен курс на имунизация и се прави окончателна проверка на имунитета;

*Изготвени от П. Теохаров и Н. Гачева

Препоръка 5. Не се изисква реимунизация за тези здравни работници, които имат серологично доказан имунитет (защитно ниво на anti-HBs в резултат от ваксинация или прекарана инфекция) и при тях не е необходимо повторно проследяване на нивото на антителата;

Препоръка 6. Здравни работници, които не представят документиран имунен статус не могат да извършват рискови процедури;

Препоръка 7. Неимунните, които отказват имунзация срещу хепатит В подписват документ, че са получили консултация за разясняване на риска и ежегодно се изследват за хепатит В маркери за своя сметка.

Препоръка 8. Според указанията в няколко страни в ЕС – Белгия, Германия, Великобритания, както и Швейцария, за да се гарантира сигурна защита на лицата с поствакcинален имунитет, които имат титър на анти-HBs антителата < 100 mIU/ml и продължават да работят при висок риск от заразяване (операционна дейност, инвазивни процедури и др.) следва да се приложи една доза хепатит В ваксина, като не е необходимо проследяване на антителата след приложение на допълнителната доза ваксина.

Европейска научна конференция по приложна епидемиология на инфекциозните болести

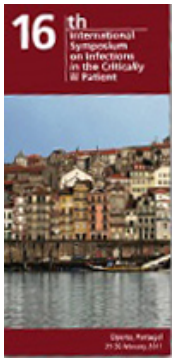
Конференцията ще се проведе между 11 и 13 ноември 2010 година в Лисабон, Португалия. Допълнително информация за събитието можете да получите на следния интернет адрес: http://ecdc.europa.eu/en/ESCAIDE/Pages/ESCAIDE_home.aspx

Международна среща за новопоявяващи се инфекции и надзор (IMED 2011)

Срещата е организирана от Международното дружество по инфекциозни болести (ISID) и ще се проведе от 04 до 07 февруари 2011 год. в гр. Виена, Австрия. Допълнително информация можете да намерите на следния интернет адрес: http://imed.isid.org/

16. Международен симпозиум за инфекциите при критично болни пациенти

Симпозиумът ще се проведе на 25-ти и 26-ти февруари 2011 година в Порто, Португалия. Допълнително информация за събитието можете да получите на следния интернет адрес: http://www.infections-online.com/



Книги, списания и интернет страници

1. Книги:

NDSC. *National Guidelines on the management of outbreaks of Norovirus in Health Care settings*. Dublin: National Disease Surveillance Centre, 2003. ISBN 0 9540117 49.

UK Dept. of Health & ICNA. *Audit tools for monitoring infection control standards 2004* (Book and CD ROM). Bathgate: Infection Control Nurses Association, 2004.

HPA Guidelines. Management of Spa Pools – Controlling the Risks of Infection. London, Health Protection Agency Health and Safety Executive.2006. ISBN 090114480 0

Roberts JA. *The Economics of Infectious Diseases*. Oxford: Oxford University Press, 2006. ISBN 019851622 3

APIC. *Disinfection, Sterilization and Antisepsis: Principles, Practices, Challenges & New Research***.** Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2007. ISBN: 1 933013 24 9.

Soule BMandMemish ZA . *Best Practice in Infection Control: An International Handbook*.(eds). Illinois, Joint Commission International and Joint Commission Resources, 2007. ISBN 0 86688 965 5

APIC toolkit Series: *Infection Prevention and control in Emergencies and Disasters* 2nd ed . Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2007. ISBN 1 933013 27 3

APIC Guide: Guide to the Elimination of Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Transmission in Hospital settings. March 2007, Washington, APIC, 2007.

Jarvis WR(editor) . *Bennett and Brachman's Hospital Infections*. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. ISBN- 10: 0781763835

American Institute of Architects. *Guidelines for Design and Construction of Hospital and Health Care Facilities*. Washington DC: The American Institute of Architects and the Facilities Guidelines Institute; 2008.

APIC Guide: Guide to the Elimination of *Clostridium difficle* in Healthcare Settings, APIC: Washington DC, 2008. ISBN 1 933013 37 0

CDC **Guideline** for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008**.** Atlanta : CDC, 2008. Weston D. *Infection Prevention and Control: Theory and Practice for Healthcare Professionals*. John Wiley & Sons,2008. ISBN: ISBN-10: 0470059079)

2. Списания с интернет адрес:

American Journal of Infection Control < www.mosby.com/ajic >

British Journal of Infection Control < http://www.icna.co.uk/public/bjic/index.htm >

Communicable Disease Report Weekly < www.hpa.org.uk/cdr/ >

Communicable Diseases and Public Health < www.hpa.org.uk/cdph/ >

Emerging Infectious Diseases < www.cdc.gov/ncidod/eid/index.htm >

Eurosurveillance < www.eurosurv.org >

Hospital Infection Control < www.HIConline.com >

International Journal of Infection Control < www.theific.org >

Infection Control and Hospital Epidemiology < www.ichejournal.com >
Infection Control Resource < www.infectioncontrolresource.org >
Journal of Hospital Infection < www.elsevierhealth.com/journals/jhin >
Morbidity & Mortality Weekly Report (MMWR) < www.cdc.gov/mmwr/ >
WHO Weekly Epidemiological Record (WER) < www.who.int/wer/ >

3. Интернет страници:

Министерство на здравеопазването < www.mh.government.bg >
Национален център по заразни и паразитни болести < www.ncipd.org >
Българска асоциация на микробиолозите < www.bam-bg.net >
Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC), USA < www.apic.org >
Centers for Disease Control & Prevention (CDC), USA < www.cdc.gov >
National Nosocomial Surveillance System (CDC), USA < www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis.html >
Community and Hospital Infection Control Association (CHICA), Canada < www.chica.org >
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) < http://ecdc.europa.eu/ >
European Forum for Hospital Sterile Supply (EFHSS) www.efhss.com
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases < www.escmid.org >
Health Protection Agency (HPA), UK < www.hpa.org.uk/infections/topics >
Hospital Infection Society, UK < www.his.org.uk/ >
Infection Control Nurses Association (ICNA), UK < www.icna.co.uk >
International Federation of Infection Control (IFIC) < www.theific.org >
Robert Koch-Institut, Germany < www.rki.de/ >
Sociétéé Francaise d'Hygiéne Hospitaliére (SFHH), France < www.sfhh.univ-lyon1.fr/ >
Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), USA < www.shea-online.org >
World Health Organization (WHO) < www.who.int/ >
Hand Hygiene in Healthcare Settings < http://www.cdc.gov/handhygiene/index.html;
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRO) Patient Safety < http://www.ahrq.gov >

До Председателя на УС на БАПКНИ
БулНозо

З А Я В Л Е Н И Е

за членство в Българската асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции

БулНозо

Име, презиме, фамилия: . . . . . .

. . . . . .

Л. К. №. . . . . , изд. на. . . . . г.

от. . . . . .ЕГН . . . . . .

УИН код по БЛС/Резистрационен номер по БАПЗГ . . . . . .

. . . . . .

Постоянен адрес: . . . . . .

. . . . . .

Адрес за кореспонденция: . . . . . .

.. . .

Електронен адрес: . . . . . .

Телефони: (домашен). . . . . .(служебен) . . . . . .

Мобилни: (личен). . . . . (служебен). . . . . .

Месторабота и длъжност: . . . . . .

. . . . . .

С настоящото заявление за членство приемам и се задължавам да спазвам Устава на Българската асоциация по контрол и превенция на инфекциите БУЛНОЗО. Декларирам, че споделям целите на БАПКНИ БУЛНОЗО и с действията си като член ще допринасям за тяхното постигане. Задължавам се своевременно да уведомявам УС на БАПКНИ БУЛНОЗО за промени в адреса за кореспонденция.

Съгласен(а) съм, посочените по-горе от мен лични данни да бъдат въведени и обработвани в регистър Членове на Общото събрание на БАПКНИ БУЛНОЗО".

Дата . . . . . *Име* . . . . . .

Място:. . . . . *Подпис:* . . . . . .

До Председателя на УС на БАПКНИ
БулНозо

З А Я В Л Е Н И Е

за членство в Българската асоциация по превенция и контрол на нозокомиалните инфекции
БулНозо

от . . . . . .
(наименование на ЮЛ)

Решение №. . . . . по фирмено дело №.. . . . . / . . . . . г.

при.. . . . . .съд, том. . . . . регистър . . . . . .

страница. . . . . НДР:.. . . . . .БУЛСТАТ: . . . . . .

Седалище:. . . . . Адрес за кореспонденция: . . . . . .

Телефон:. . . . . факс: . . . . . .

Електронен адрес: . . . . . .

Уеб страница: . . . . . .

Сфера на дейност: . . . . . .

Мотив за кандидатстване за членство: . . . . . .

Членство в други организации: . . . . . .

Лице, представляващо юридическото лице: . . . . . .

С настоящото заявление за членство приемаме и се задължаваме да спазваме Устава на Българската асоциация по контрол и превенция на инфекциите БУЛНОЗО. Декларираме, че споделяме целите на БАПКНИ БУЛНОЗО и с действията си като член ще допринасяме за утвърждаването на сдружението и постигането на целите му. Задължаваме се своевременно да уведомяваме УС на сдружението за съществени промени в посочените от нас данни.

Дата . . . . . . *Име . . . . . .*

Място:. . . . . . *Подпис и печат: . . . . . .*