



ФГБУ НИИ Детских инфекций ФМБА

Эпидемиология и клиническое значение MRSA инфекций в России

В.В. Гостев

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
МОСКВА 2016**

Обзор

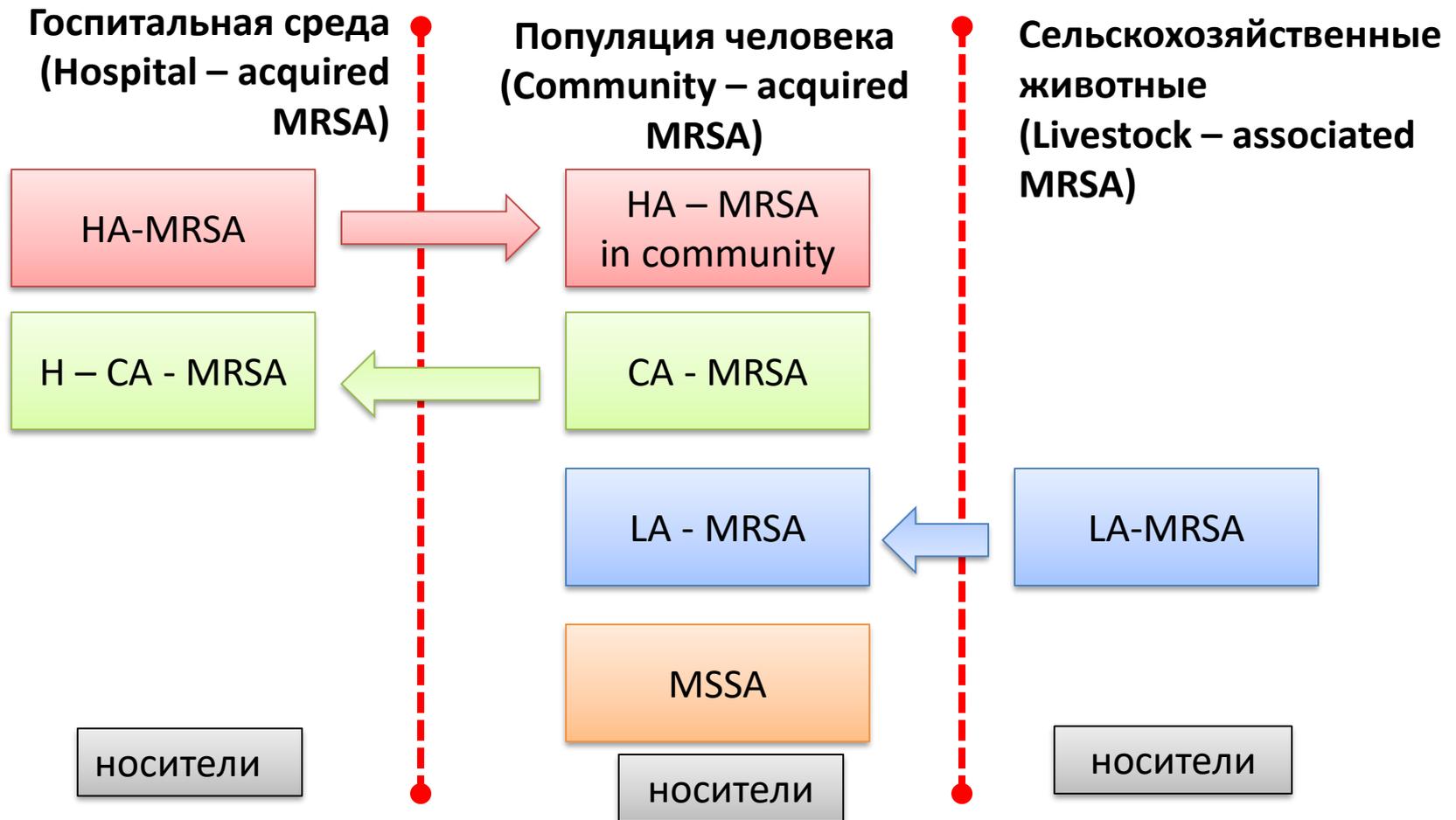
- Современная эпидемиологическая классификация MRSA
 - Молекулярная эпидемиология
 - HA-MRSA
 - CA-MRSA
 - LA-MRSA
 - MRSA в России и молекулярная эпидемиология
 - Носители MRSA
- Проблема снижения чувствительности к ванкомицину (MIC creep)
- Оксазолидиноны
 - Проблема появления LRSE в России

Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

- 1961 – первый MRSA (Patricia Jevons, BMJ), Англия, Лондон
- Возбудители внутри- и внебольничных инфекций, инфекций животных
- Разнообразие клинических форм
- **№1** в структуре внутрибольничных инфекций
- США - **80.000** случаев MRSA инфекций, **11.000** летальных исходов ежегодно [CDC`13]

Регион	Доля MRSA
Азия, Латинская Америка	40 – 90%
Европа	30% (1 – 65%)
США	40 – 70%
Африка, Австралия	30 – 70%

Группы MRSA: современная классификация



Пандемические HA-MRSA клоны

- 1970 – 80гг. появление и распространение, накопление генов устойчивости

Название (PFGE)	Клон/линия	Регион распространения	Multi-R
EMRSA – 15	ST22-SCCmec IV	UK, Europe, World-wide	
EMRSA – 16	ST36 – SCCmec II	UK, Europe, World-wide	+
New York/Japan	ST5 – SCCmec II	USA, Asia, Australia	+
Berlin	ST45 – SCCmec IV	Europe	
Hungarian/Brazilian/ Iberian	ST239 – SCCmec III	World-wide	+
Lyon	ST 8 – SCCmec IV	Europe	

Пандемичные CA-MRSA клоны

- Появление и вспышки с 1990г
- Высокая вирулентность
- PVL+
- Часто чувствительны к не b-lac
- oИКMT, тяжелые пневмонии
- Высокая летальность

Название (PFGE)	Клон/линия	Регион распространения	Multi-R
USA300	ST8 – SCCmec IV	North America	
South West Pacific clone	ST30 – SCCmec IV	Philippines, Samoa	
SE Asia clone	ST59 – SCCmec IV	China, Japan, Taiwan	+
European clone	ST80 – SCCmec IV	Europe, N Africa, M East	+
Bengal Bay clone	ST772 – SCCmec IV	India, Pakistan	+
Queensland clone	ST93 – SCCmec IV	Australia	

MRSA у животных

Livestock - associated MRSA (LA-MRSA)

- 1972 – 1ое сообщение выделения MRSA от животного
- Вызывают инфекции у животных – маститы, инфекции кожных покровов
- CC398 – эпидемический клон – инфекции свиней, контаминация пищевых продуктов
- Дания, Нидерланды, Германия, Юго-Восточная Азия (высокий % LA-MRSA)
- Передаются человеку
 - 2000 - е случаи LA-MRSA инфекций
- Источник новых генов резистентности

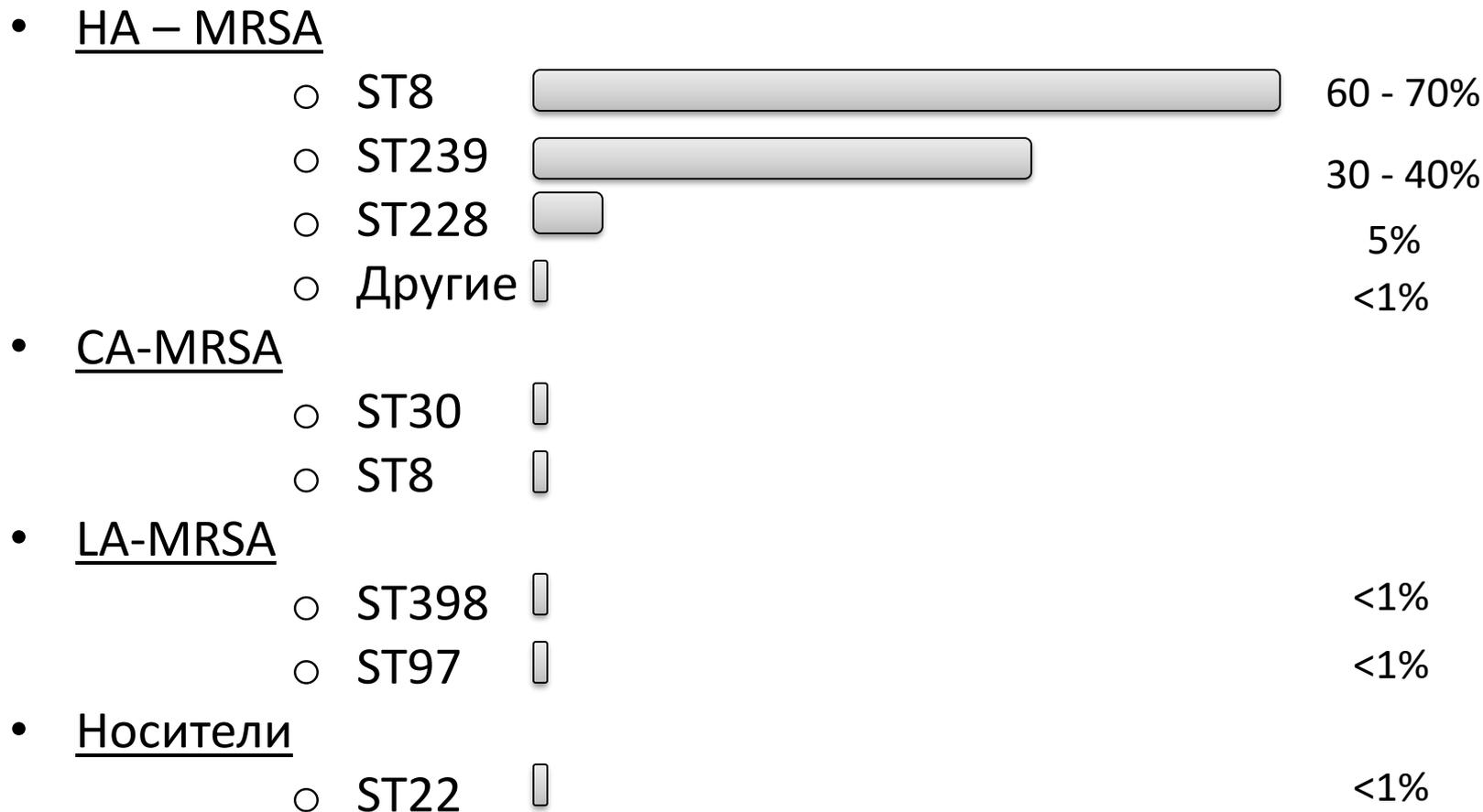
S.aureus у животных

Animal	%MSSA	%MRSA
Собаки	1-6	1,5
Кошки	10	0,5
Лошади	8	0-10
Птица	5	5
Свиньи	5-15	2-44
Крупный рогатый скот	0,3	0-30

MRSA в России

- Конец 1960 – х первые описания MRSA в СССР (Akaton AK et al 1983)
- МЦИ (Дмитренко ОА с соавт, 2008) – коллекция изолятов с 1986 – 2008
 - выявлено 3 эпидемических клона MRSA (t008, t030, t037)
 - TET-R, MACRO/LINCO – R, GEN-R, CHL-R
- MRSA 0 – 80% циркулирует в России (Stratchounski LV, et al J Chemot 2005)
- МЦИ (Гостев ВВ с соавт, АиХ (2015)) – 505 *mecA*+ изолятов (15 центров):
 - 40 – 90% **R** (FQ, AMINO, MACRO/LINCO, CHL, TET, **RIF**)
 - до 7% **R** (FUS, SXT, MUP, **CPT**)
 - **S** (TGC, LNZ, TDZ)

Молекулярная эпидемиология MRSA в России



HA – MRSA ST239 в России

- Устойчивость FQ, AMINO, TET, MACRO/LINKO,

Центральная Россия



NEW

Ближний Восток ?

t632

~1980гг. Азия (?)

ST239

Восточная Сибирь,
Красноярск

Центральная Россия,
Урал, Дальний Восток

t030/
t037

NEW

tst+

t037

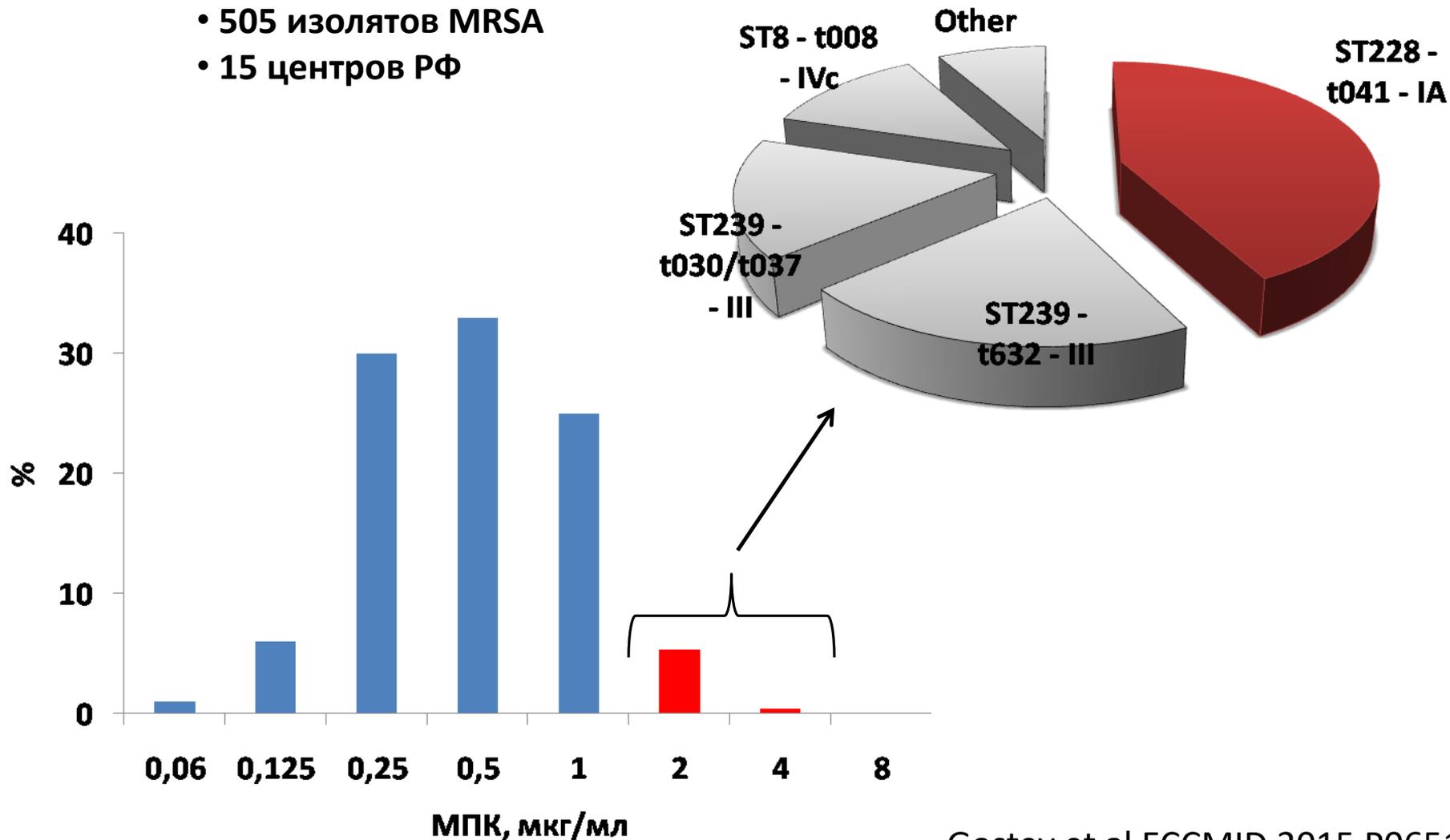
- вирулентность + резистентность
- с 2007 тяжелые фатальные пневмонии

Южно-Германский эпидемический клон (ST228 – t041 – SCCmec IA)

- Ранее не описывался в России
- Выделены в центральных регионах России (Москва, Санкт-Петербург, Мурманск)
- Выделены при инфекциях кровотока, пневмонии, остеомиелите
- Госпитальный клон, циркулируют в Европе (Швейцария, Германия, Испания, Италия) с 2000-х
- Ассоциированная устойчивость к цефтаролину
 - Мутации в *mecA*
- Устойчивость к FQ, ERY/CLI, AMINO и часто к мупироцину, несут гены устойчивости к антисептикам
- Чрезвычайно быстро распространяются в госпитальной среде
- Обнаруживается у носителей (мед персонал, пациенты)

Снижение чувствительности к цефтаролину: появление нового эпидемического клона

- 505 изолятов MRSA
- 15 центров РФ



CA-MRSA в России

- Не описано циркуляции важнейших международных клонов CA-MRSA :
(ST8 - USA300, ST80, ST772);
- До 2007 в России не описывались MRSA (PVL+)
- 2007 - Первое сообщение о CA-MRSA, **ST30-SCCmec IVc (PVL+)**; устойчивость только к бета-лактамам; ИКМТ (Владивосток) [Baranovich T. et al Eurosurveillance, March 2007]
- 2007 – 2009 Владивосток [Baranovich T. et al CMI, 2009]:
 - **ST8-t826-SCCmec IVc (PVL-)**
 - **ST30-t019-SCCmec IVc (PVL+)**
- Красноярск – 4 летальных случая ВБП (2007-2008), связанных с **ST8**
 - **Описан уникальный ST8_{Kras} вариант (геномная инверсия)** [Wan T-W et al PloS one October 14, 2016]
- Для Российских изолятов CA-MRSA характерна гиперэкспрессия факторов вирулентности

Исследование назального носительства MRSA у здоровых людей

Здоровые люди	Quantity	CI
Общее количество	2053	
Количество (%) носителей S.aureus	426 (21%)	18,5 - 23,1
Количество (%) носителей MSSA	413 (20,1%)	17,5 – 22
Количество (%) носителей MRSA	13 (0,6%)	0,2-1
% MRSA среди S. aureus	3,1%	1 - 5

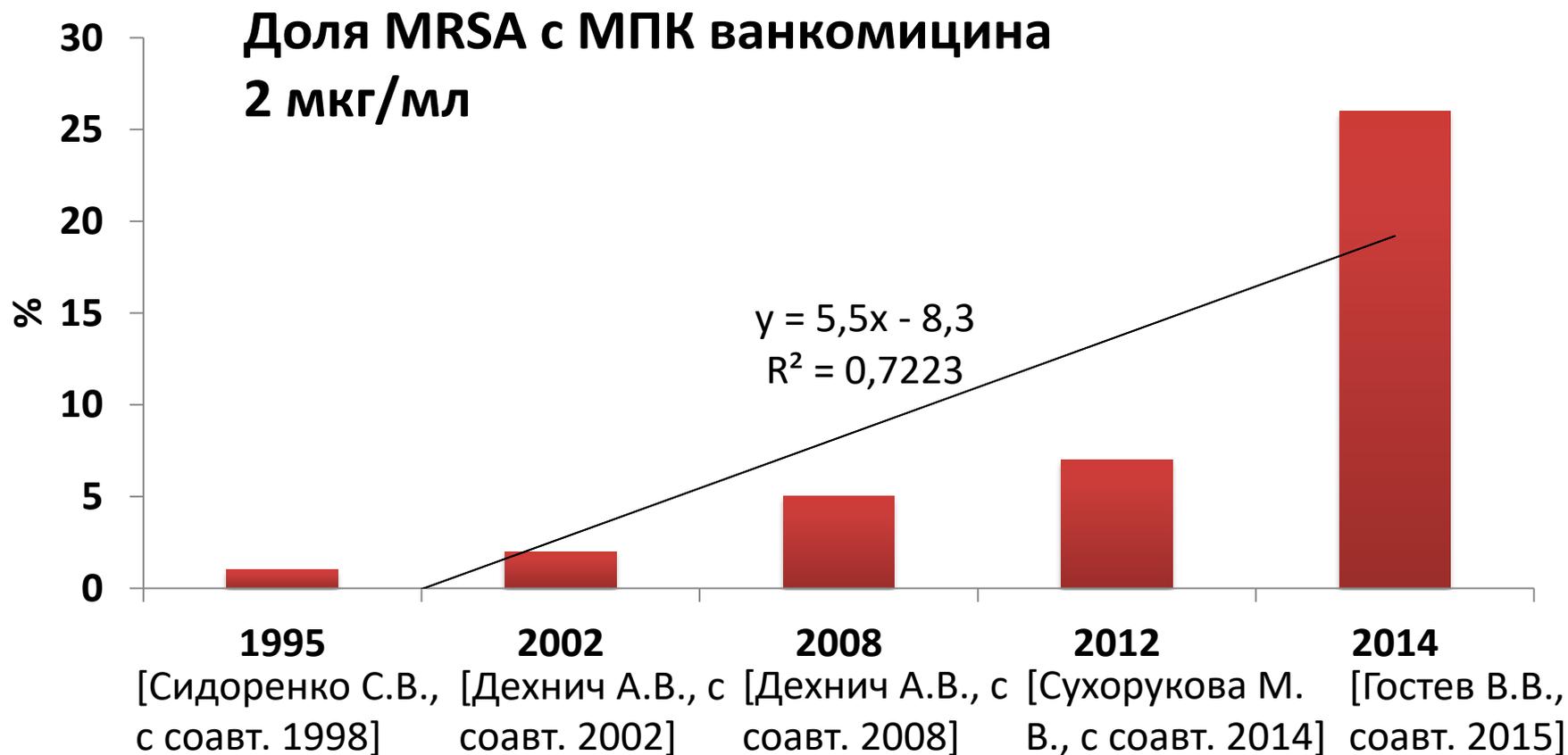
Клоны у носителей

- ST22 – t223 – SCCmec IVa (Gaza/Middle East carrier clone)
 - *tst* – положительные (ген обуславливает развитие токсического шока)
 - 2 изолята имели энтеротоксин В (*seb*)
 - Чувствительность к не бета-лактамам
 - Проявляли BORSA фенотип (МПК ОХА)
- ST2704
 - PVL – позитивный (!!!)

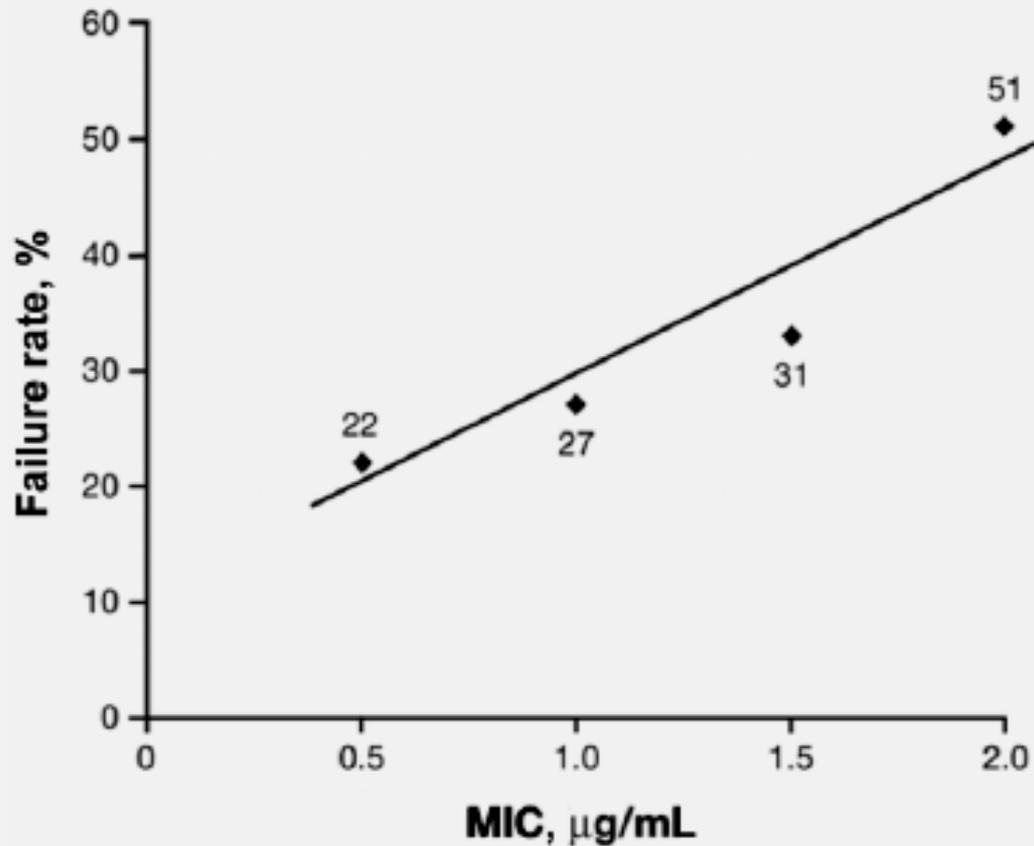
Первые случаи инфекций LA-MRSA в России

- Нет данных, отсутствуют молекулярно – эпидемиологические, скрининговые исследования
- Единичные изоляты **ST97** выделены при остеомиелитах в Санкт-Петербурге и Кургане , а также при носительстве
 - Низкие МПК к ОХА
 - Чувствительность к не b-lactam
- Единичные изоляты **ST398**
 - Выделены в Санкт-Петербурге, Москве при остеомиелите, ИКМТ, носителей
 - Устойчивость к FQ, AMINO, TET, ERY/CLI

Сползание МПК ванкомицина (MIC creep)



Клиническое значение снижения чувствительности к ванкомицину



Мета – анализ 33 работ:

- 3000 пациентов (1,5-2 мкг/мл) с бактериемией
- на 21% выше смертность

Moise-Broder PA, et al. CID **2004**

Mavros MN et al
Int J Antimicrob Agent *40* 2012

Механизм действия оксазолидинонов

- Ингибиторы биосинтеза белка на ранней стадии трансляции
- Связываются с пептидил-трансферзным центром (РТС) V петли 23S рРНК, предотвращают формирование комплекса с тРНК
- Бактериостатики

Механизмы устойчивости

- Мутации в рибосомах
 - 23S рРНК (V петля РТС)
 - рибосомальные белки (*rpl*)
- Метилирование участка 23S рРНК
 - плазмидный ген *cfr*
 - плазмидный ген *cfrB**
 - *cfr* в хромосоме
- Эффлюкс (*optrA*)
 - Обнаружен среди *Enterococcus* spp. и CoNS (плазмидная локализация) в Китае**

*AAC, 2015, 59:6256 –6261.
doi:10.1128/AAC.01473-15.

**CMI 2015, doi:10.1016/j.cmi.2015.08.007
and
JAC 2015, doi:10.1093/jac/dkv116

Linezolid vs Tedizolid: перекрестная устойчивость

	LNZ	TDZ
Мутации в 23S	R	R
<i>cfr</i> (плазмида)	R	S
<i>cfr</i> (хромосома)	R	R
Мутации (<i>rpl</i>)	R	?
Эффлюкс (<i>optrA</i>)	R	R
комбинация механизмов	R	R

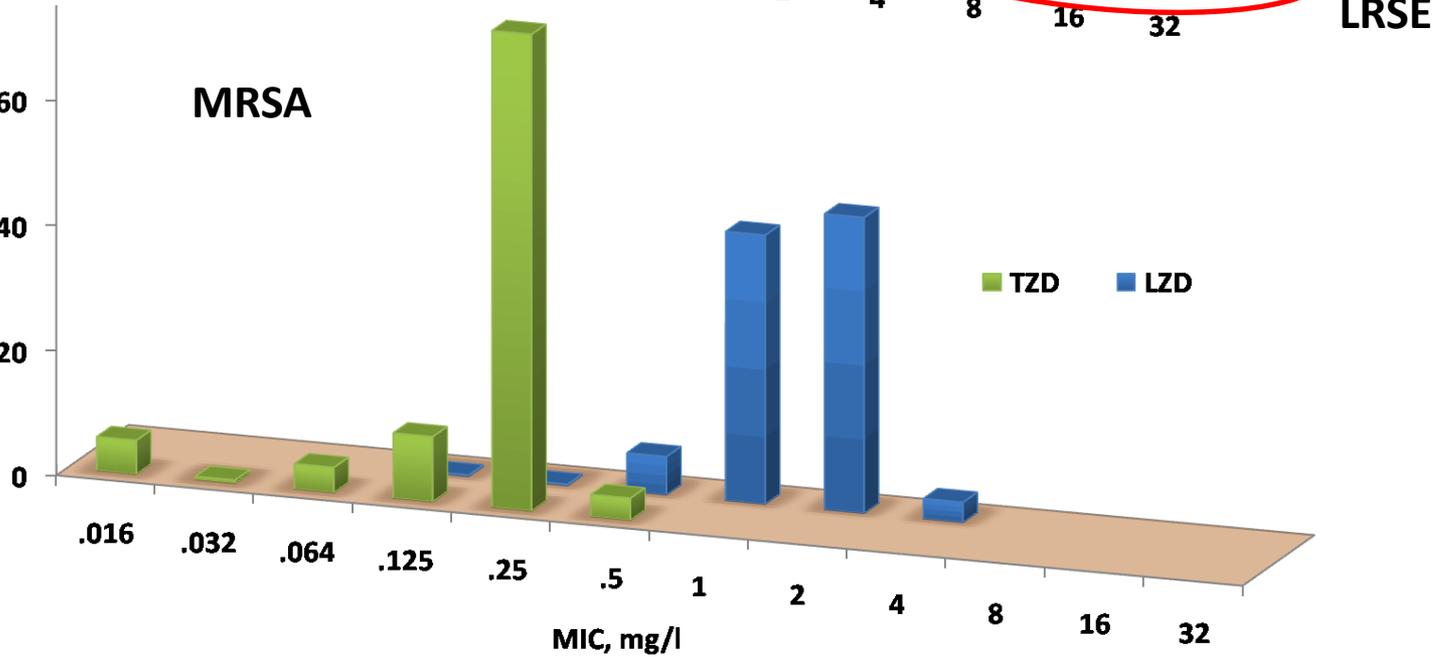
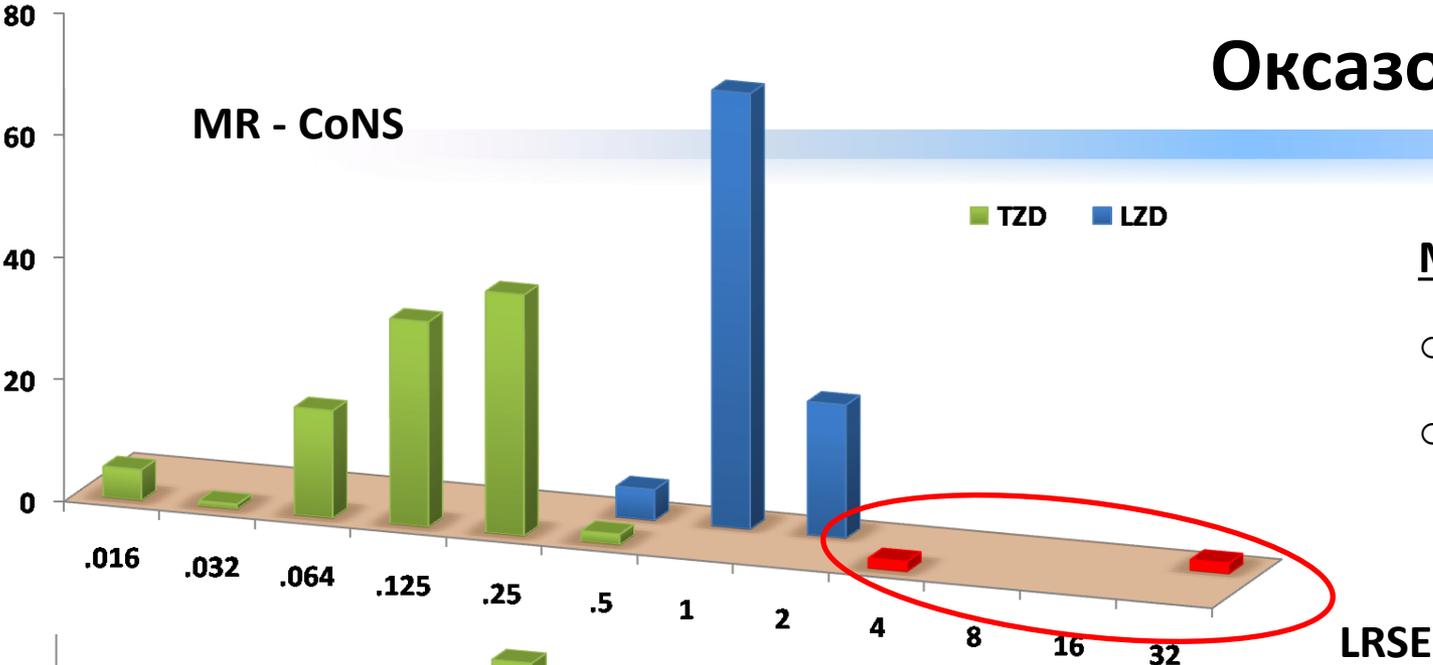
AAC, 2015, 59:6256 –6261 doi:10.1128/AAC.01473-15

CMI 2015, doi:10.1016/j.cmi.2015.08.007

JAC 2015, doi:10.1093/jac/dkv116

CID 2014:58 (Suppl 1) • Locke et al

Оксазолидиноны



linezolid - Resistant Staphylococcus epidermidis (LRSE)

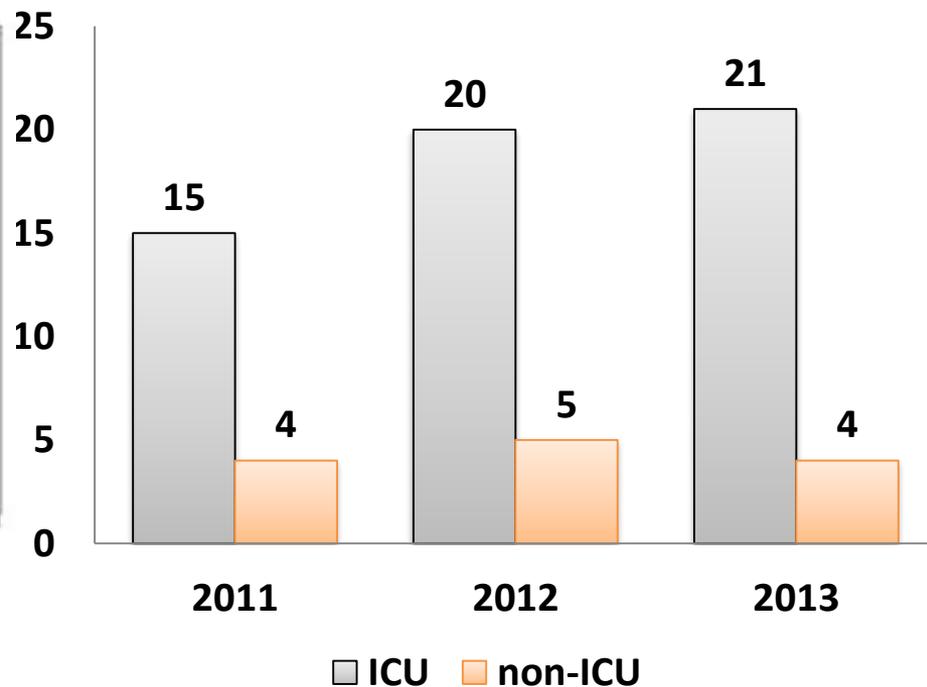
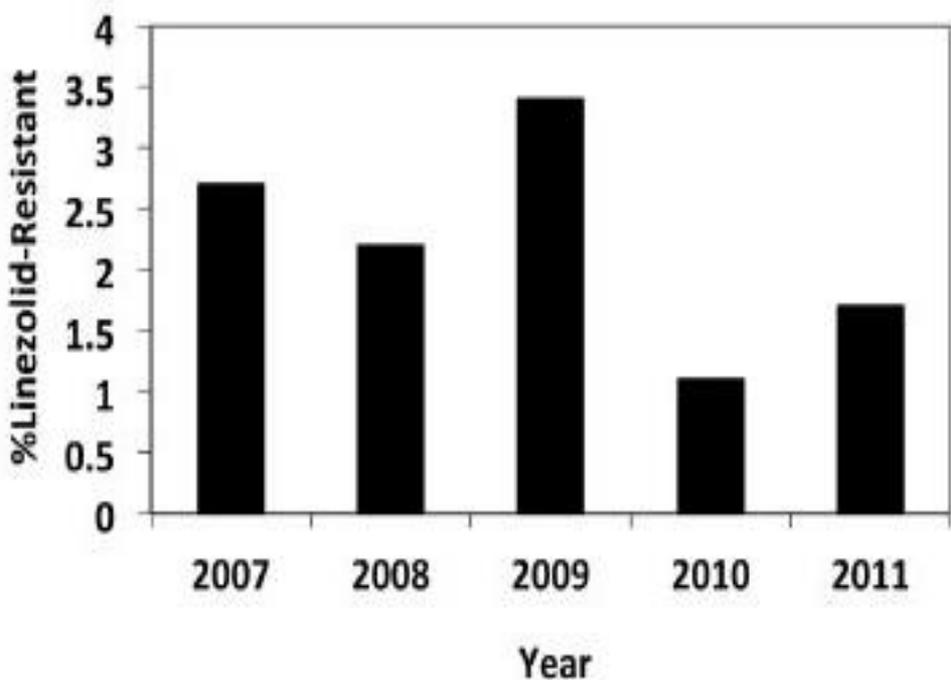
- Наиболее распространенный фенотип среди гр+ бактерий, устойчивых к линезолиду
- 5 -20% (США, Греция, Германия)
- Характер вспышек
- Механизмы устойчивости: *cfr* (+) и/или мутации в 23S рРНК, *rpl*
- Высокий риск формирования LRSE при:
 - Длительном пребывании в стационаре ($39 \pm 3,2$ сутки)
 - Длительном парентеральном введении линезолида (16 ± 6 суток)
 - Предшествующей терапии линезолидом
- **LRSE** → высокий риск летальности при бактериемиях

LRSE – новая угроза?

Крупный стационар США

6 стационаров в Греции

доля резистентных изолятов



Tewhey R. et al mBIO May/June 2014
Volume 5 Issue 3 e00894-14

Karavassilis et al JAC 2015

LRSE в России

- Два изолята (SA0658, CNS0144) выделены из одного крупного стационара в Москве (2013 и 2014), от больных с сепсисом;
- *S.epidermidis* (MRSE), Клон **ST23**
 - МПК линезолида = 32мкг/мл
 - МПК тедизолида = 4 мкг/мл
- Мутация в генах рибосомальных белков (23S rRNA, rpl2, rpl4);
- Санкт – Петербург: два изолята LRSE выделены из крови (мутации 23S рРНК)**
- **2015 – 2016 LRSE (Москва, несколько стационаров), *S.epidermidis*, *S.hominis***
 - МПК линезолида \geq 32 мкг/мл
 - МПК тедизолида 4 – 16 мкг/мл

Заключение

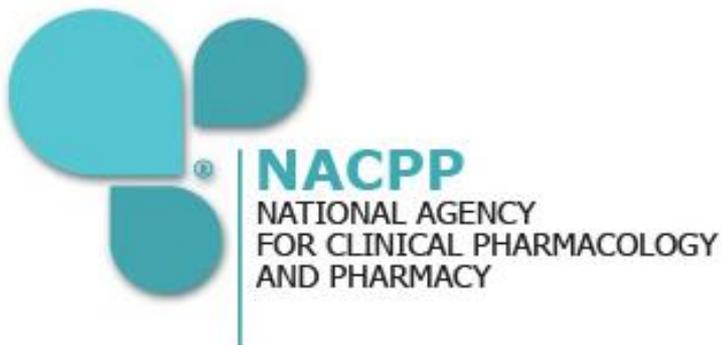
- Эпидемиология MRSA изменяется
 - ST228
 - ST8Kras, ST239Kras
 - ST239 – t632
- Недостаток эпидемиологических данных, статистики
- Ванкомицин – контроль потребления, мониторинг чувствительности
- Существуют альтернативы ванкомицину
 - оксазолидиноны
 - Основные риски – появление устойчивости (LRSE)
- Необходимо проведение многоцентровых мониторинговых, скрининговых молекулярно-эпидемиологических исследований

Благодарности



- Ольга Серафимовна
Калиногорская
- Ирина Анатольевна Цветкова
- Сергей Владимирович
Сидоренко

Отдел медицинской микробиологии и
молекулярной эпидемиологии
НИИДИ, Санкт-Петербург



– Александр Николаевич Круглов
Лаборатория микробиологии НАКФФ,
Москва

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Владимир Валерьевич Гостев

**отдел медицинской микробиологии и
молекулярной эпидемиологии
НИИДИ, Санкт - Петербург
guestvv11@gmail.com**