

ISSN 2225-2815.8] 614.454-006-053.2-047.36

Савицкий В.И., Кондаурова С.Л., Панасюк Ю.В., Алейникова О.В.
Минский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Savitskiy V., Panasiuk Y., Kandaurova S., Aleinikova O.
Center for pediatric oncology, hematology and immunology, Minsk, Belarus

Чувствительность внутрибольничных штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам в детском онкологическом стационаре и микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля

Susceptibility of nosocomial pathogens to antimicrobials isolated from pediatric oncohaematological patients and microbiological monitoring as a part of infection control system

Резюме

В статье приведены результаты анализа чувствительности к антимикробным лекарственным препаратам основных клинически значимых микроорганизмов, выделенных у пациентов детского онкогематологического стационара. Рассмотрены спектр и устойчивость к антимикробным препаратам наиболее «проблемных» возбудителей внутрибольничных инфекционных заболеваний у пациентов, тенденции динамики с течением времени. Постоянный микробиологический мониторинг является одним из ключевых элементов системы инфекционного контроля, позволяет своевременно разрабатывать алгоритмы эффективной и адекватной эмпирической антимикробной терапии, динамично адаптировать их под изменяющуюся эпидемиологию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: дети, инфекционный контроль, микробиологический мониторинг, инфекционная онкогематология, антимикробная терапия, резистентность, селекция, изоляты.

Abstract

The article covers the data on the susceptibility to antimicrobials of the common clinically significant microorganisms isolated from pediatric oncohaematological patients. The spectrum and resistance to antimicrobial drugs of the nosocomial pathogens and trends of dynamics over time are considered. On-line microbiological monitoring is one of the key elements of the infection control system. It provides the opportunity to develop the empirical antimicrobial therapy guidelines, and dynamically tailor them according to the epidemiology changes of healthcare-associated infections.

Keywords: children, infection control, microbiological monitoring, infections, oncohaematology, antimicrobial therapy, resistance, selection, isolates.

■ ВВЕДЕНИЕ

Успехи в лечении детей со злокачественными новообразованиями достигнуты благодаря применению высокоэффективных комплексных схем химиотерапии, лучевой терапии, проведению трансплантации костного мозга и периферических стволовых клеток. Однако следствием специальной терапии основного заболевания является тяжелая иммуносупрессия, которая в сочетании с необходимостью длительного пребывания в стационаре многократно повышает риск возникновения и развития у пациентов различных инфекционных осложнений, большинство из которых связаны с оказанием медицинской помощи [1].

Спектр и устойчивость к антимикробным препаратам возбудителей внутрибольничных инфекционных осложнений у пациентов онкогематологической патологией постоянно меняются за счет селекции госпитальных штаммов на фоне проводимой цитостатической и антибактериальной терапии. Одной из причин развития антибиотикорезистентности является необоснованное назначение и использование антимикробных препаратов [2]. А когда хотя бы один пациент становится носителем резистентного штамма, появляется возможность передачи его другим пациентам.

Ввиду актуальности проблемы внутрибольничных инфекций необходима разработка четких алгоритмов выявления возбудителей спитальных инфекций (микробиологический мониторинг) у пациентов группы высокого риска развития инфекционных осложнений, разработок наиболее рациональной и адекватной антимикробной терапии и их своевременная коррекция в случае неэффективности использованных антибактериальных препаратов из-за меняющейся лекарственной устойчивости возбудителей. Решения этих задач в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» в рамках системы инфекционного контроля позволит снизить количество внутрибольничных инфекционных осложнений и ассоциированных с ними летальных исходов [3].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение микроорганизмов осуществлялось стандартными микробиологическими методами. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью автоматического анализатора Vitek 2 и микробиологического идентификатора Vitek MS на основе технологии MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight) (матрично-ассистированная лазерная десорбция/ионизация с регистрацией времени пролета) (Biomérieux, Франция), а также автоматического анализатора Phoenix (Becton Dickinson, США) с использованием коммерческих наборов реагентов. Чувствительность к антимикробным средствам определялась с помощью автоматических анализаторов Vitek 2 (Biomérieux).

анализатор Phoenix (Becton Dickinson, США) с использованием наборов реагентов. Эпидемиологический мониторинг микроорганизмов к антимикробным препаратам осуществлялся в рамках бесплатного программного обеспечения программы Всемирной организации здравоохранения (антибиотикорезистентности). В июле 2016 года одновременно с внедрением в работу группы высокого риска пациентов анализ проводился в сравнении с данными 2016 года и четыре месяца 2017 года с целью выявления наиболее резистентных к каждо-

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее клинически значимыми микроорганизмами, вызывающими инфекционные осложнения у пациентов онкогематологии и иммунологии, являются представители группы «проблемных» микроорганизмов (где ESKAPE – это аббревиатура от Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species). У пациентов Центра тяжелыми исходами, вызывая лишь умеренные осложнения. *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. Инфекции, вызванные другими бактериями, вызываются летальными исходами. Был проведен анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам. Данные представлены в таблице 1 и на рис. 1–14).

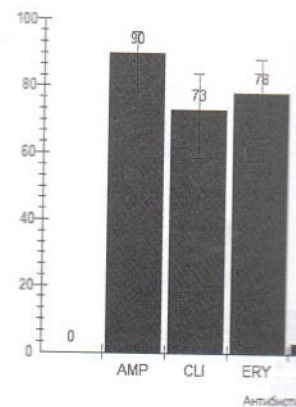


Рис. 1. Устойчивость *Enterococcus faecium* к антибиотикам

AMP – ампициллин, CLI – клиндамицин, ERY – эритромицин.

Трансфузиология. Восточная Европа

(Бандия) и Phoenix (Becton Dickinson, США) с использованием коммерческих наборов реагентов. Эпидемиологический анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам производился с помощью бесплатного программного обеспечения WHONET 5.6 (компьютерная программа Всемирной организации здравоохранения для мониторинга антибиотикорезистентности), сбор информации проводился с июля 2016 года одновременно с внедрением программы скрининга пациентов группы высокого риска по развитию инфекционных осложнений. Анализ проводился в сравнении данных за второе полугодие 2016 года и четыре месяца 2017 года с использованием типа анализа «пациенту, наиболее резистентный к каждому антибиотику».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее клинически значимыми микроорганизмами, вызывающими инфекционные осложнения у пациентов ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», являются представители условно патогенной группы «проблемных» микроорганизмов, так называемых ESKAPE-патогенов (где ESKAPE – это аббревиатура названий следующих видов: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*). У пациентов Центра тяжелые инфекции, приводящие к летальным исходам, вызывают лишь 4 вида из данной группы: *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* (последняя – все реже). Инфекции, вызванные другими бактериями, практически никогда не сопровождаются летальными исходами.

Был проведен анализ чувствительности «проблемных» микроорганизмов к антимикробным средствам. Данные представлены в виде процента резистентных к тем или иным антимикробным средствам изолятов (рис. 1–14).

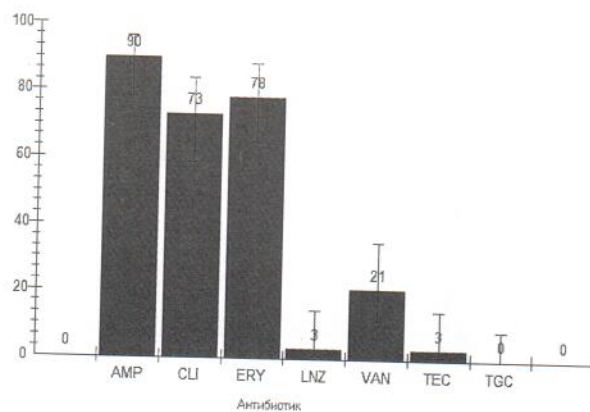


Рис. 1. Резистентность *Enterococcus faecium* к антимикробным средствам за 07–12.2016 г.

Примечание: n=55; AMP-ампициллин, CLI-клиндамицин, ERY-эритромицин, LNZ-, VAN-ванкомицин, TEC-тейкопланин, TGC-гентамицин.

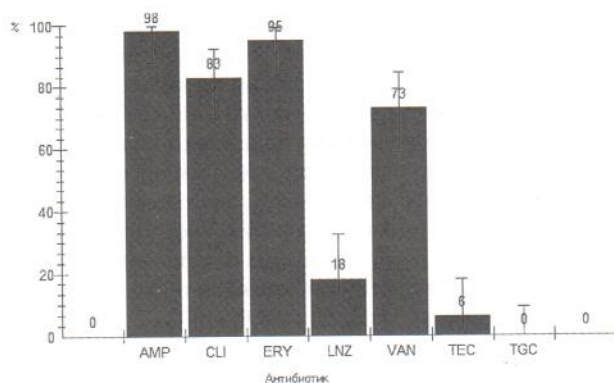


Рис. 2. Резистентность *Enterococcus faecium* к антимикробным средствам за 01–04.2017 г.

Примечание: n=52.

Следует отметить существенный рост резистентности *E. faecium* к ванкомицину (с 21% до 73%), что фактически исключает ванкомицин из эмпирической терапии энтерококковых инфекций, а также увеличение доли устойчивых к линезолиду штаммов (с 3% до 18%), что, по-видимому, является закономерным результатом более широкого применения линезолида при данных инфекциях. Сохраняется высокая активность тейкопланина, доля резистентных к нему изолятов не велика – 3% в 2016 г. и 6% в 2017 г. Кроме того, не зарегистрировано одного устойчивого к тигециклину изолята, что сохраняет возможность применения данного средства в качестве препарата резерва.

В отношении золотистого стафилококка эпидемиологическая обстановка в Центре остается благоприятной, доля MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (метициллин-резистентный стафилококк) невысока (12% в 2016 г. и 4% в 2017 г.).

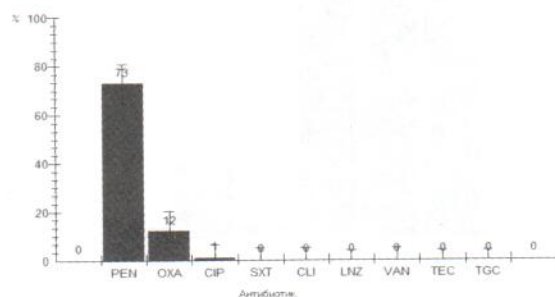


Рис. 3. Резистентность *Staphylococcus aureus* к антимикробным средствам за 07–12.2016 г.

Примечание: n=126; PEN-пенициллин, OXA-оксациллин, CIP-ципрофлоксацин, SXT-триметоприм-сульфаметоксазол.

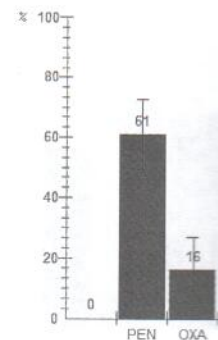


Рис. 4. Резистентность *Staphylococcus aureus* к антимикробным средствам за 07–12.2016 г.

Примечание: n=79.

Среди изолятов *K. pneumoniae* от приобретенной резистентности к цефалоспориновым антибиотикам (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) (метициллин-резистентный стафилококк) невысока (12% в 2016 г. и 4% в 2017 г.).

Среди изолятов *K. pneumoniae* от приобретенной резистентности к цефалоспориновым антибиотикам (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) (метициллин-резистентный стафилококк) невысока (12% в 2016 г. и 4% в 2017 г.).

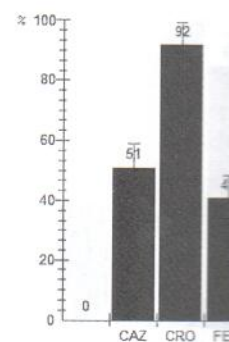
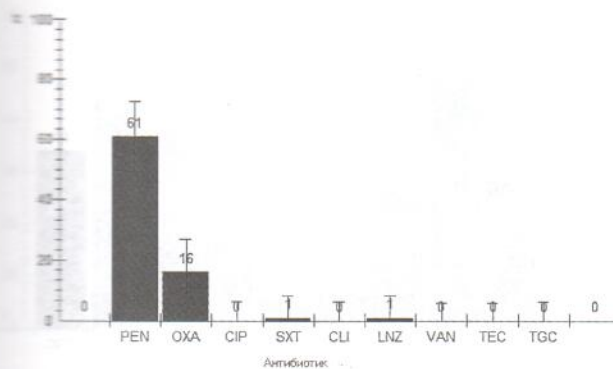


Рис. 5. Резистентность *Klebsiella pneumoniae* к антимикробным средствам за 07–12.2016 г.

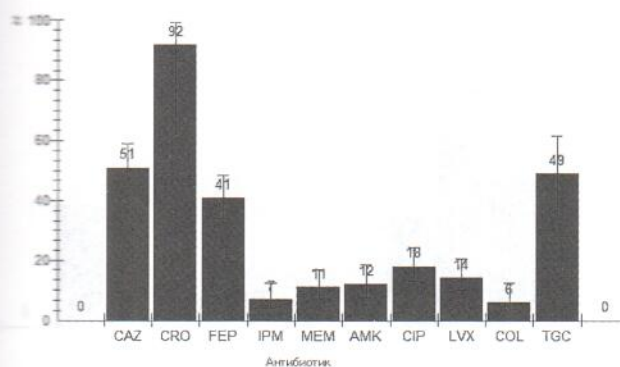
Примечание: n=188; CAZ-цефтазидим, CRO-цефтриаксон, FE-фторхинолон, COL-колистин.



Резистентность *Staphylococcus aureus* к антимикробным средствам за 01-04.2017 г.

резистентности *E. faecium* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) невысока (12% в 2016 г. и 16% в 2017 г.). Кроме того, фактически нулевой уровень резистентности (в т.ч. среди метициллин-устойчивых штаммов) отмечается к ко-тримоксазолу, ципрофлоксацину, ванкомицину, гликопептидам, линезолиду и тигециклину. Инфекции, вызванные *S. aureus*, легко поддаются терапии и не сопровождаются осложнениями.

У пациентов с *K. pneumoniae* отмечается очень высокий уровень резистентности к цефалоспорином третьего поколения



Резистентность *Klebsiella pneumoniae* к антимикробным средствам за 07-12.2016 г.

Аббревиатуры: CAZ-цефтазидим, CRO-цефтриаксон, FEP-цефепим, IPM-имипенем, MEM-меропенем, AMK-амикацин, COL-колистин.

Трансфузиология. Восточная Европа», 2017, том 3, № 3

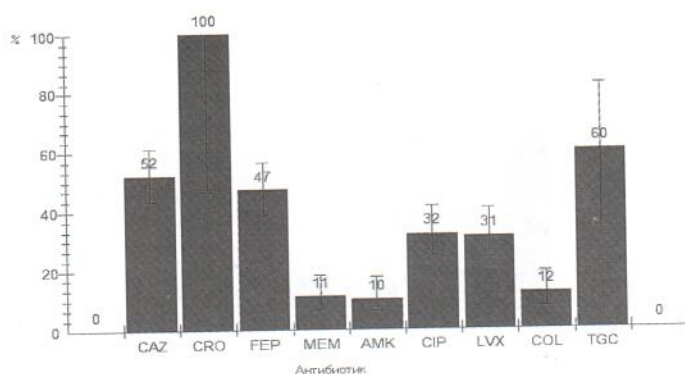


Рис. 6. Резистентность *Klebsiella pneumoniae* к антимикробным средствам за 01-04.2017 г.

Примечание: n=134.

(около 50% к цефтазидиму и 100% к цефтриаксону), а также четвертого поколения (41% резистентных к цефепиму изолятов в 2016 г. и 47% – в 2017 г.). Уровень устойчивости к карбапенемам остается стабильным – 11%. Следует отметить рост резистентности к фторхинолонам (74% устойчивость к левофлоксацину в 2016 г. и 31% – в 2017 г.), что, вероятно, является результатом внедрения деконтаминации ЖКТ левофлоксацином для пациентов группы высокого риска по развитию инфекционных осложнений. Сохраняющаяся тенденция к росту резистентности к фторхинолонам может послужить основанием для пересмотра целесообразности деконтаминации.

Для иллюстрации сложности антимикробной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*.

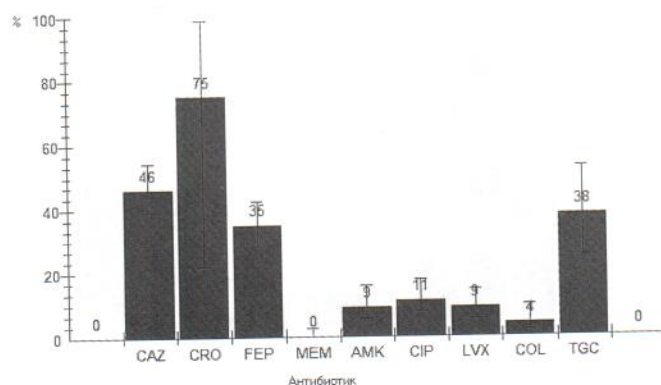


Рис. 7. Резистентность к антимикробным средствам, чувствительным к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* за 07-12.2016 г.

Примечание: n=180.

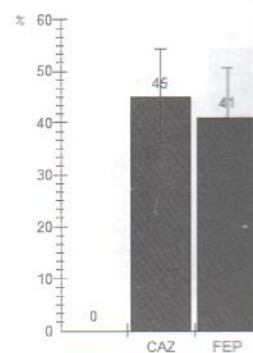


Рис. 8. Резистентность к антимикробным средствам *Klebsiella pneumoniae* за 01-04.2017 г.

Примечание: n=123.

была проанализирована резистентность к карбапенемам изолятов. Даже среди карбапенем-чувствительных изолятов отмечается очень высокий уровень резистентности к тигециклину. Это недостаточно, поскольку с 2017 г. не тестируются только карбапенем-чувствительные штаммы. Наблюдается рост резистентности к...

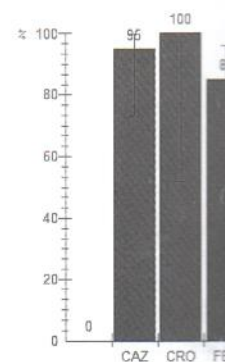
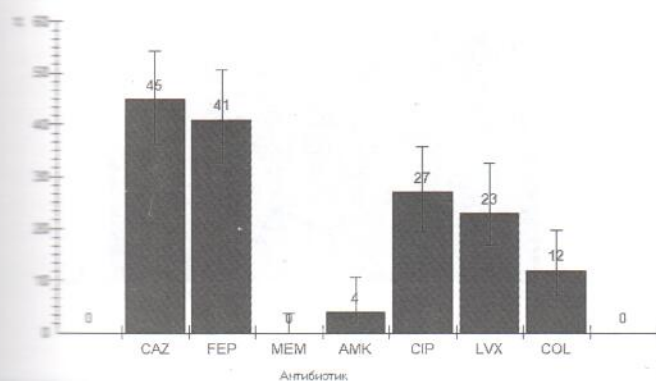


Рис. 9. Резистентность к антимикробным средствам *Klebsiella pneumoniae* за 07-12.2016 г.

Примечание: n=21.

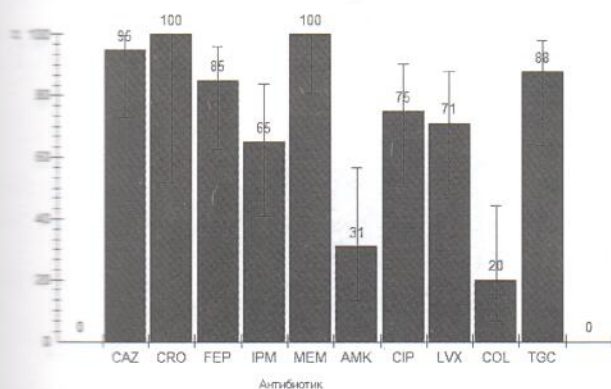
Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа



Резистентность к антимикробным средствам, чувствительным к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* (рис. 7–10).

была проанализирована резистентность чувствительных и устойчивых к карбапенемам изолятов (рис. 7–10).

Устойчивые к карбапенему изоляты *K. pneumoniae* имеют высокий уровень резистентности к цефалоспорином, а также к тигециклину (до 38% в 2016 г.; данных за 2017 г. нет, поскольку с 2017 г. на чувствительность к тигециклину только карбапенем-устойчивые изоляты), кроме того, устойчивы к резистентности к колистину (с 4% в 2016 г. до 12%



Резистентность к антимикробным средствам, устойчивым к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* (рис. 7–12.2016 г.).

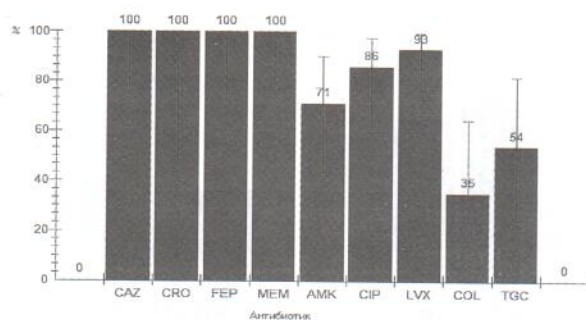


Рис. 10. Резистентность к антимикробным средствам, устойчивым к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* за 01-04.2017 г.

Примечание: n=15.

Ситуация с антибиотикочувствительностью карбапенем-резистентных изолятов *K. pneumoniae* имеет неблагоприятную тенденцию: отмечается рост устойчивости практически ко всем другим классам лекарственных средств (к фторхинолонам с 71–75% до 86–93%, к колистинам с 20% до 35%, к амикацину с 31% до 71%, лишь к тигециклину для резистентных изолятов снизилась с 88% до 54%). Тенденции в изменении чувствительности *K. pneumoniae* к антимикробным средствам соответствуют таковым во всем мире и иллюстрируют все возрастающую потенциальную угрозу селекции панрезистентных штаммов, против которых имеющийся в нашем распоряжении в настоящее время арсенал антимикробных средств будет неэффективен.

Среди изолятов *A. baumannii* около половины являются номинируемыми, являющимися штаммами с экстремальной резистентностью (сохраняют чувствительность лишь к 1–2 классам антимикробных

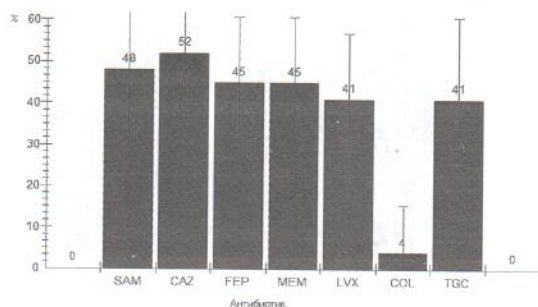


Рис. 11. Резистентность к антимикробным средствам *Acinetobacter baumannii* за 07-12.2016 г.

Примечание: n=48; SAM-ампициллин/сульбактам.

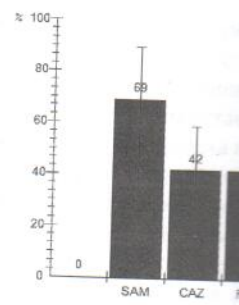


Рис. 12. Резистентность к антимикробным средствам

Примечание: n=40.

ности. Наиболее активным остается колистин, который не превышает 4–5%. К сожалению, высокий уровень резистентности к тигециклину (88% в 2017 г.), который утрачивает свое значение для терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентностью. Однако в анализируемый период тенденция – снижение количества случаев *A. baumannii* вызвал 14 инфекций кровотока с экстремальной резистентностью, дающие в январе 2017 г. выявлены 2 случая инфекции *A. baumannii*, однако в обоих случаях *A. baumannii* сохраняющему чувствительность к

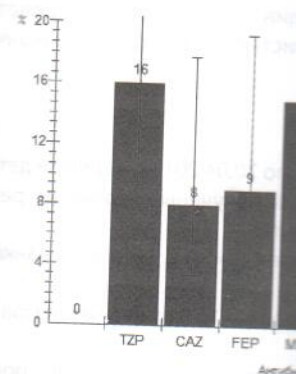
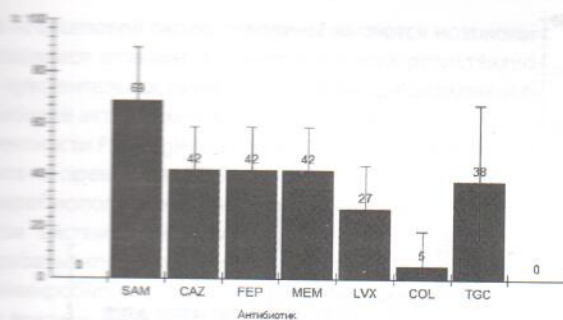


Рис. 13. Резистентность к антимикробным средствам

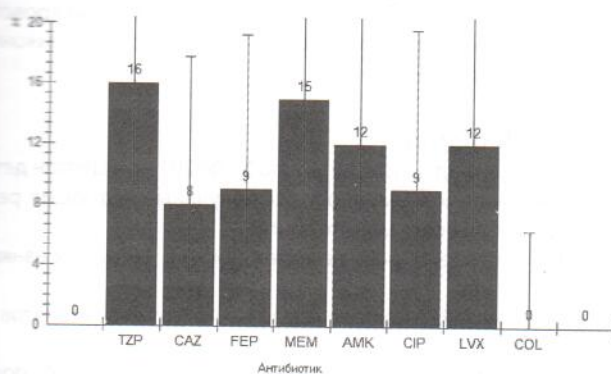
Примечание: n=73; TZP-пиперациллин/тазобактам.



Резистентность к антимикробным средствам *Acinetobacter baumannii* за 01-04.2017 г.

Таблица 1

Наиболее активным остается колистин, уровень резистентности к нему не превышает 4-5%. К сожалению, следует констатировать высокий уровень резистентности к тигециклину (41% в 2016 г. и 42% в 2017 г.), который утрачивает свое значение в качестве препарата выбора для терапии инфекций, вызванных *A. baumannii* с экстремальной резистентностью. Однако в анализируемый период наблюдается позитивная тенденция – снижение количества таких инфекций. Так, в 2016 г. тигециклин вызвал 14 инфекций кровотока (из них 10 – изоляты с экстремальной резистентностью, дающие летальность 50%), за период 01-04.2017 г. выявлены 2 случая инфекции кровотока, вызванной тигециклином, однако в обоих случаях *A. baumannii* относился к «дикорезистентным», сохраняющему чувствительность ко многим антимикробным



Резистентность к антимикробным средствам *Pseudomonas aeruginosa* за 07-12.2016 г.

Таблица 2: TZP-пиперациллин/тазобактам.

Трансфузиология. Восточная Европа, 2017, том 3, № 3

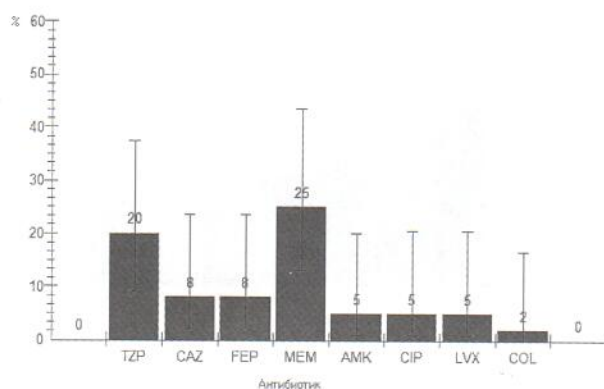


Рис. 14. Резистентность к антимикробным средствам *Pseudomonas aeruginosa* за 01–04.2017 г.

Примечание: n=36.

средствам, в т.ч. цефалоспорином (цефтазидим, цефепим), ампициллину/сульбактаму и др.

Эпидемиология инфекций, вызванных синегнойной палочкой, в последние годы претерпела существенные изменения: частота этих инфекций неуклонно снижается, уровень резистентности к антимикробным средствам также уменьшается (к большинству антисинегнойных антибиотиков уровень устойчивости не превышает 10%), все реже *P. aeruginosa* вызывает тяжелые инфекции. Так, в 2015 г. было зафиксировано 5 случаев инфекции кровотока, вызванных *P. aeruginosa*, у 3 пациентов (60%) она привела к летальному исходу. В 2016 г. было зарегистрировано 4 случая инфекции кровотока, лишь в одном случае (25%) заболевание привело к летальному исходу. За первый квартал 2017 г. был зафиксирован лишь один случай инфекции кровотока, вызванный *P. aeruginosa* без мультирезистентности, который закончился выздоровлением пациента.

Выводы

В период с 01.07.2016 г. по 30.04.2017 г. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии получены следующие результаты микробиологического мониторинга:

1. Отмечается рост резистентности *E. faecium* к ванкомицину и линезолиду.
2. Доля MRSA не превышает 12–16% от всех изолятов золотистого стафилококка.
3. Среди изолятов *K. pneumoniae* регистрируется рост к фторхинолонам, колистину и амикацину. У карбапенем-резистентных изолятов *K. pneumoniae* отмечается рост устойчивости практически ко всем другим классам лекарственных средств.

4. Среди изолятов *A. baumannii* остаются высокими, являющимися штаммами, сохраняя чувствительность к антибиотикам (наиболее активным). Уровень резистентности *P. aeruginosa* к антибиотикам не превышает 10%. Постоянный микробиологический мониторинг элементов системы инфекционного контроля одновременно разрабатывать алгоритмы эмпирической антимикробной терапии, изменяющуюся эпидемиологию инфекций, требующую медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shlaes D., Gerding D., John J.F. (1998) Infectious Diseases Society of America. Resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*, 26, pp. 117–121.
2. Wenzel R. (1992) Preoperative antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis*, 15, pp. 169–174.
3. Castrosky-Zeichner L., Baez-Martinez J. (2014) Nosocomial Outbreaks: 14 year experience. *Epidemiol*, no 21, pp. 527–529.

Manuscript Received: 03.08.2017

Correspondence: zakharevich@oncology.by

- 4. Среди изолятов *A. baumannii* около половины являются нозокомиальными, являющимися штаммами с экстремальной резистентностью, сохраняя чувствительность лишь к 1–2 классам антимикробных средств (наиболее активным остается колистин).
- 5. Уровень резистентности *P. aeruginosa* к большинству антисинегнойных антибиотиков не превышает 10%.

Постоянный микробиологический мониторинг является одним из основных элементов системы инфекционного контроля, позволяет своевременно разрабатывать алгоритмы эффективной и адекватной эмпирической антимикробной терапии, динамично адаптировать их к изменяющейся эпидемиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Archer D., Gerding D., John J.F. (1997) Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*, vol. 25, pp. 584–599.
- 2. Wenzel R. (1992) Preoperative antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*, vol. 236, pp. 337–339.
- 3. Olmosky-Zeichner L., Baez-Martinez R., Rangel-Frausto M., Ponce de Leon S. (2000) Epidemiology of Nosocomial Outbreaks: 14 year Experience at a tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*, no 21, pp. 527–529.

Received: 03.08.2017

Contacts: zakharevich@oncology.by