

## ДИСКУССИЯ

*Злата Валерьевна Григорьевская<sup>1</sup>*

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

<sup>1</sup> К. м. н., старший научный сотрудник, лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, Григорьевская Злата Валерьевна; e-mail: zlatadoc@list.ru

Онкологические больные составляют особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. Анализ результатов аутопсий в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН показал, что инфекции являются причиной смерти 75% пациентов. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются. Особого внимания заслуживают инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами. Отмечен значительный рост частоты госпитальных инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными бактериями: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и продуцирующими карбапенемазы штаммами *Klebsiella pneumoniae*. Странами Европейского союза и Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентности патогенных микроорганизмов. В США проблема распространения резистентных возбудителей рассматривается как угроза национальной безопасности. Необходима разработка четких стратегий профилактики и лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, у онкологических больных.

**Ключевые слова:** резистентность, госпитальные инфекции, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, продуцирующие карбапенемазы штаммы *Klebsiella pneumoniae*.

Проблема инфекций в течение многих столетий волнует лучшие умы человечества. В начале прошлого века британский бактериолог Александр Флеминг впервые выделил пенициллин из плесневых грибов *Penicillium notatum*. Его работу продолжили Говард Флори и Эрнст Борис Чейн. Открытие пенициллина кардинально изменило ход истории. Началась эра активного развития антимикробной терапии. Казалось, проблема инфекций решена навсегда. Однако совсем скоро стало очевидно, что это не так. На смену старым инфекциям приходят новые, более активные и совершенные. Борьба с ними становится все сложнее и сложнее. Сейчас наибольшую проблему представляют инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами [1—3].

Онкологические больные составляют особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов обще-

го профиля. В 70% случаев госпитальные инфекции развиваются после хирургического лечения. При этом 24—29% послеоперационных инфекционных осложнений составляют раневые инфекции, 42—45% — инфекции мочевыводящих путей, 10—19% — инфекции дыхательных путей, 2—5% — инфекции кровотока [4; 5]. В 1993 г. в классической работе E. Lohde и соавт. были представлены результаты многофакторного анализа факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений у 2033 больных, которым было проведено 2318 операций. С помощью компьютерной статистической программы SPSS были проанализированы 278 переменных. В результате удалось достоверно показать более высокий риск развития послеоперационных инфекций у онкологических больных — 74,1% против 25,9% у больных, не имевших онкологического заболевания [4].

Причин для развития инфекций у онкологических больных достаточно. Основными из них являются дефекты иммунной системы, многократные инвазивные манипуляции, длительные госпитализации, длительные

и многократные курсы антимикробной терапии. Риск возникновения инфекции повышается вследствие цитостатической и лучевой терапий, а также вследствие расширенных и комбинированных хирургических вмешательств. В процессе хирургического вмешательства микроорганизмы проникают в исходно стерильные или заселенные нормальной микрофлорой органы и ткани, что приводит к изменению местных и общих иммунных реакций организма и может явиться фактором риска развития инфекции в послеоперационном периоде [3; 6—8]. Часто хирургическому вмешательству предшествует химиолучевое лечение, в процессе которого повреждаются не только опухолевые, но и здоровые клетки организма, в том числе клетки, ответственные за уничтожение патогенных микроорганизмов. В процессе полихимиотерапии происходит подавление кроветворения. В результате развивается лейко- и тромбоцитопения. При глубокой лейкопении число нейтрофилов не превышает  $0,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ . Риск развития инфекционных осложнений напрямую зависит от глубины нейтропении и ее длительности. Подсчитано, что за один день пребывания в стационаре у больного с нейтропенией примерно наполовину меняется микрофлора кожи и кишечника, при этом обычные грамположительные аэробные и анаэробные бактерии замещаются аэробными грамотрицательными [7; 8]. Кроме того, онкологические больные длительно получают антимикробную терапию препаратами широкого спектра действия. Это связано с частыми инфекционными осложнениями на фоне панцитопении после расширенных и комбинированных хирургических вмешательств. Как следствие, происходят гибель нормальной микрофлоры кожных покровов и слизистых и замещение ее госпитальными штаммами. Чаще всего инфекционные осложнения у таких пациентов вызваны ассоциациями госпитальных микроорганизмов.

Все эти факторы в комплексе способствуют усугублению иммунодефицита у онкологических больных, и риск развития инфекции у них увеличивается. Лечение в таких случаях становится непростой задачей, требующей слаженной работы микробиологов и клиницистов [1; 2; 7—10].

Анализ результатов аутопсий в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН показал, что инфекции являются причиной смерти 75% пациентов [1].

Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются. Особое внимание заслуживают инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами [1; 2; 8; 10—13].

Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения опубликована «Глобальная Стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [14]. Странами Европейского союза и Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентных штаммов и их распространения, разработаны соответствующие национальные программы [5; 10; 14—16]. В США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматривается как угроза национальной безопасности [10; 16]. По данным официальной статистики, госпитальные инфекции ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и при-

водят к экономическим затратам, равным 4,5 млрд долларов [10].

Развитию резистентности и распространению устойчивых штаммов в клинике способствуют множество факторов. Основные среди них — отсутствие мер инфекционного контроля и эпидемиологической политики стационара. При несоблюдении правил асептики и антисептики существует опасность обсеменения объектов больничной среды и инфицирования других пациентов — кросс-контаминации. Кросс-контаминация заключается в передаче возбудителя от одного пациента другому через медицинское оборудование, предметы ухода, перчатки, руки медицинского персонала. Кроме того, при кросс-контаминации между микроорганизмами возможны взаимодействие и обмен генетической информацией с последующим формированием новых, более устойчивых возбудителей [17]. Важным фактором является также нерациональное использование антимикробных препаратов: длительная (7 дней или более) профилактика хирургической инфекции препаратами широкого спектра действия, несоблюдение частоты введения препаратов, использование низких доз и коротких курсов терапии, не соответствующих клиническим стандартам [6; 10]. Все это способствует селекции резистентности, формированию и распространению устойчивых штаммов в стационаре.

В последние годы отмечен значительный рост частоты госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Достаточно длительное время всю мировую медицинскую общественность волновали инфекции, вызванные устойчивыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, представляют серьезную проблему для стационара любого профиля. В 16% случаев *Pseudomonas aeruginosa* является возбудителем инфекций дыхательных путей, в 12% случаев — инфекций мочевыводящих путей, в 8% случаев — раневых инфекций и в 10% случаев — инфекций кровотока. Атрибутивная летальность инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, достигает 30%, а при инфекциях нижних дыхательных путей — 40—50% [13]. *Pseudomonas aeruginosa* обладает множественными механизмами резистентности [2; 3; 6]. Ее устойчивость формируется достаточно быстро уже на этапе первой линии антибактериальной терапии. Однако при оценке данных исследования MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) — глобальной исследовательской программы по изучению и мониторингу случаев резистентности микроорганизмов в клиниках разных стран — значительного нарастания резистентности *Pseudomonas aeruginosa* в 1999—2008 гг. не отмечено.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН количество штаммов *Pseudomonas aeruginosa* за последние 5 лет достоверно не изменилось. В настоящий момент наметилась тенденция к снижению частоты ее выделения. По сравнению с 2008 г. можно отметить достоверное увеличение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к большинству групп антибактериальных препаратов. На сегодняшний день только 9,7% штаммов являются чрезвычайно резистентными — XDR (extremely-drug-resistant).

Несколько лет назад весь мир всколыхнула новая проблема — *Acinetobacter baumannii*. Как о возбудителе инфекции об *Acinetobacter baumannii* впервые заговорили в конце прошлого столетия, когда в клиники США из стран Ближнего Востока доставляли большое количество солдат с инфицированными огнестрельными ранами. Стандартная терапия раневой инфекции была малоэффективна. Удивительно, но при микробиологическом исследовании раневого отделяемого вместо ожидаемых грамположительных микроорганизмов была выделена неферментирующая грамотрицательная палочка — *Acinetobacter baumannii*. Прошло несколько лет, и об этом микроорганизме заговорил весь мир. Сейчас это один из наиболее проблемных госпитальных микроорганизмов, устойчивый практически ко всем имеющимся на сегодняшний день антибактериальным препаратам. *Acinetobacter baumannii* — свободно живущий сапрофит, обладающий высокой устойчивостью во внешней среде. Естественными средами обитания *Acinetobacter baumannii* являются почва и вода. Микроорганизм способен переносить значительные колебания температуры, pH и влажности и обладает различными механизмами устойчивости: выработкой бета-лактамаз, мутацией пориновых белков (OprD), системой эффлюкса [2; 7; 8; 17; 18]. Все эти факторы в комплексе обуславливают высокую устойчивость штаммов *Acinetobacter baumannii* и частые неудачи в лечении больных с инфекцией, вызванной мультирезистентными (MDR — multi-drug resistant) и чрезвычайно резистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*. Наиболее остро патогенность *Acinetobacter baumannii* проявляется у пациентов после длительной искусственной вентиляции легких и массивной кортикостероидной терапии, а также у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и т. д. Смертность от инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*, по данным разных авторов, составляет 25—40%, а при инфекциях нижних дыхательных путей — 60—80% [10—12; 19; 20].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН за последние 5 лет частота выделения *Acinetobacter baumannii* увеличилась в 2,2 раза. С 2010 г. отмечается рост резистентности штаммов *Acinetobacter baumannii*. Чувствительность *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в настоящий момент практически отсутствует, а 59,6% штаммов обладают чрезвычайной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Еще одной серьезной проблемой в течение последних нескольких лет являются инфекции, вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими металло-бета-лактамазы (карбапенемазы) [10—12; 20]. Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, устойчивы почти ко всем известным на сегодняшний день антибиотикам и в 40—50% случаев приводят к смерти пациента [10]. В США в 2009—2010 гг. 13% инфекций кровотока были вызваны продуцирующими карбапенемазы штаммами *Klebsiella pneumoniae* [12].

Наиболее часто бактерии семейства *Enterobacteriaceae* вырабатывают карбапенемазы OXA-48, KPC, VIM-1, NDM-1 (Нью-Дели металло-бета-лактамаза) [10]. Карбапенемазы способны гидролизовать практически все бета-лактамы антибиотиков и в сочетании с другими

механизмами резистентности делают бактерию устойчивой почти ко всем известным препаратам. Штамм, продуцирующий NDM-1, был впервые выделен у гражданина Швеции индийского происхождения, поступившего в больницу Нью-Дели в 2008 г. с инфекцией мочевых путей. Большинство штаммов, продуцирующих DM-1, выделены в Индии, Пакистане и Бангладеш. Однако были случаи выделения таких штаммов в США, Канаде, Франции, Германии, Швеции, Великобритании, Гонконге и других странах [10—12; 20]. Выяснили, что плазмиды, кодирующие blaNDM-1, посредством конъюгации и активного горизонтального переноса могут быстро распространяться между различными видами бактерий, в том числе неродственными [20]. Недавно blaNDM-1 были обнаружены у *Acinetobacter baumannii* и *Vibrio cholerae*.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие OXA-48, являются одними из самых распространенных в мире [10; 12]. Инфекции кровотока, вызванные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующими OXA-48, характеризуются плохим прогнозом и в 70% случаев приводят к смерти [10; 11].

В течение последних 3 лет в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН также появились штаммы *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие OXA-48. С 2010 г. их количество увеличилось с 8,6 до 36,1%. В сентябре 2013 г. была зафиксирована вспышка инфекции, вызванная штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы. Летальность при инфекциях кровотока составила 66,1%.

Таким образом, проблема инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, чрезвычайно актуальна для онкологической клиники. Необходима разработка четких стратегий профилактики и лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными возбудителями, у онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н. В. Применение клиндамицина при профилактике и лечении инфекционных осложнений в онкологической клинике // Антибиотики и химиотерапия. — 1994. — №2—3. — С. 52—56.
2. Сидоренко С. В., Тишков В. И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 263—306.
3. Mandel G. L. Principles and Practice of Infections Diseases. — 16th ed. — Elsevier Churchill Livingstone, 2010. — 4320 p.
4. Lohde E., Muller S., Luck M. Analysis of risk factors for postoperative infectious complications // 18th International Congress of Chemotherapy, Stockholm, Sweden, 27 June — 2 July, 1993. — P. 728—729.
5. Antimicrobial Agent Use. Infectious Diseases Society of American (IDSA). — USA [Электронный ресурс]. — URL: [http://www.idsociety.org/Antimicrobial\\_Agents/](http://www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/) (дата обращения: 01.09.2013).
6. Гринберг А. А., Гусятин С. Н. Профилактика аугментинном (амоксциллин/клавуланатом) послеоперационных инфекционных осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — Т. 45, №3. — С. 7—8.
7. Давыдов М. И., Дмитриева Н. В. Инфекции в онкологии. — М.: Практическая медицина, 2009. — 472 с.
8. Glauser M. P., Pizzo P. A. Management of infections in Immunocompromised Patients. — London: WB Saunders, 2000. — 473 p.
9. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среды их возбудителей / Сидоренко С. В., Резван С. П., Еремина Л. В., Поликарпова С. В., Карбак В. И., Меньшикова Е. Д., Тишков В. И., Черкашин Е. А., Белобородов В. Б. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — №2—3. — С. 33—41.

10. Center for Disease Control and Prevention. — USA [Электронный ресурс]. — URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (дата обращения: 27.08.2013).

11. Emergence of Metallo-Beta-Lactamase NDM-1-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* in Australia / Poirel L., Revathi G., Bernabeu S., Nordman P. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2010. — N 54. — P. 4914—4916.

12. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae // *Eurosurveillance*. — 2012. — N 17. — P. 27.

13. Wang C. Y., Jermg J. S., Cheng K. Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2006. — N 12. — P. 63—68.

14. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. — Geneva, 2001 — P. 90 [Электронный ресурс]. — URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf) (дата обращения: 27.08.2013).

15. National Intelligence Estimate: The Global Infections Disease Threat and Its Implications for the United States. National Intelligence Council. — USA, 2000. — P. 65 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.wilsoncenter.org/sites/default/files/Report6-3.pdf> (дата обращения: 01.09.2013).

16. Strategic Implications of Global Health. ICA. — USA, 2008. — P. 54 [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.state.gov/documents/organization/113592.pdf> (дата обращения: 01.09.2013).

17. Гончаров Е. А. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* в ожоговом и реанимационном отделении: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 151 с.

18. Разработка стратегических направлений терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii* / Дмитриева Н. В., Григорьевская З. В., Дьякова С. А., Ключникова И. А., Петухова И. Н. // *Сибирский Онкологический Журнал*. — 2012. — №4. — С. 11—19.

19. Dent L. L., Marshall D. R., Pratap S. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital // *BMC Infectious Diseases*. — 2010. — N 10. — P. 196.

20. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, blandm-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India / Yong D., Toleman M. A., Giske C. G., Cho H. S., Sundman K., Lee K., Walsh T. R. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2009. — N 53. — P. 5046—5054.

Поступила 15.09.2013

*Zlata Valerievna Grigorievskaya*<sup>1</sup>

## URGENCY OF THE PROBLEM OF HOSPITAL INFECTIONS IN CANCER PATIENTS

<sup>1</sup> MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Grigorievskaya Zlata Valerievna, Laboratory for Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.

Cancer patients are a special category characterized by more frequent and more severe infectious complications as compared to general patient population. As demonstrated by *post mortem* examination, infection was the cause of death in 75% of patients treated at the N. N. Blokhin RCRC, RAMS. The risk and frequency of hospital infections are continuously increasing worldwide. Most notable are infections caused by resistant pathogens. There is a considerable rise in hospital infections caused by resistant gram-negative bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains. The European Union and American countries have adopted pathogen resistance prevention strategies as national priorities. The USA considers propagation of resistant pathogens as a threat to national security. There is an unmet need in clear strategies for prevention and treatment of severe infections caused by resistant pathogens in cancer patients.

**Key words:** resistance, hospital infections, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing strains.