

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ
РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ МНОЖЕСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМИ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИМИ
БАКТЕРИЯМИ (*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*,
ACINETOBACTER BAUMANNII) В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ
СТАЦИОНАРАХ Г. МИНСКА**

Кафедра инфекционных болезней БГМУ, г. Минск

Множественная антибиотикоустойчивость возбудителей внутрибольничных инфекций является ключевой проблемой современного здравоохранения в большинстве стран мира [1, 2]. В случае превалирования в стационаре мультирезистентных патогенов значительно затруднен выбор адекватной эмпирической антибактериальной терапии, следствием чего является увеличение летальности, удлинение сроков госпитализации, в том числе в отделениях интенсивной терапии, большая частота осложнений, необходимость в высокотехнологичных инвазивных лечебно-диагностических вмешательствах и, в конечном итоге, значимые экономические потери [3–5]. Синегнойная палочка и ацинетобактер являются типичными представителями множественно устойчивых грамотрицательных неферментирующих возбудителей внутрибольничной инфекции, природно нечувствительных к целому ряду антибиотиков (тетрациклином, макролидам, хлорамфениколу, некоторым бета-лактамам) и быстро формирующих приобретенную резистентность к

другим классам антибиотиков, в том числе в процессе проведения анти-антибиотикотерапии. Вследствие этого выбор активных в отношении данной группы микроорганизмов препаратов изначально ограничен, а в случае чрезвычайно устойчивых штаммов возможно использование лишь 1–2 антибиотиков. В то же время необоснованно широкое использование высокоактивных резервных антибиотиков может привести к быстрому формированию устойчивости также к данным средствам и, соответственно, их потере для клинической практики в будущем. Поэтому крайне важно идентифицировать и использовать факторы риска инфицирования мультирезистентными микроорганизмами с целью назначения наиболее адекватной эмпирической антибиотикотерапии препаратами резерва определенным пациентам уже в первые часы заболевания. Следует также отметить различия в факторах риска инфицирования множественно устойчивыми возбудителями не только между разными регионами мира, но и между различными стационарами в одной и той же стране, что диктует необходимость проведения локальных исследований по данной проблеме [6].

Цель исследования: изучить факторы риска инфицирования мультирезистентными изолятами синегнойной палочки и ацинетобактера в многопрофильных стационарах г. Минска с целью обоснования выбора эмпирической антибиотикотерапии данной группы инфекций.

В исследование включены культуры *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, выделенные в патологическом материале от пациентов многопрофильных стационаров города Минска. Критериями включения были выделение возбудителей не ранее 48 ч от момента госпитализации и возраст пациентов 17 лет и старше. Микробиологическое исследование патологического материала и идентификация микроорганизмов проводились на базе бактериологических лабораторий ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» и в микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск, Российская Федерация). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялось с помощью диск-диффузионного метода по общепринятой методике согласно критериям CLSI (2011). Обработка данных и анализ результатов исследования проводились с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6 и SPSS 19.0.

Согласно критериям включения для окончательного анализа отобрано 117 культур *A. baumannii* и 86 культур *P. aeruginosa*. Среди культур *A. baumannii* 40 штаммов демонстрировали чувствительность к карбапенемам (CS-группа), 67 штаммов были карбапенем-резистентными (CR-группа). Среди культур синегнойной палочки 31 штамм был

чрезвычайно резистентным, т. е. демонстрировал нечувствительность ко всем исследуемым антибиотикам (цефтазидим, ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, имипенем, меропенем), за исключением полимиксинов (XDR-группа), 55 штаммов были чувствительны, по меньшей мере, еще к одному антибактериальному препарату, помимо полимиксинов (non-XDR группа).

Две группы пациентов с инфекциями/колонизациями, обусловленными *A. baumannii*, не имели значимых различий по полу и возрасту. Среди статистически значимых факторов риска инфицирования карбапенем-резистентными штаммами *Acinetobacter baumannii* выявлены предшествующая госпитализация в ОРИТ в течение одних суток и более (отношение шансов (ОШ) 8,4; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,28–30,73;

$p < 0,0001$), проведение искусственной вентиляции легких (ОШ 3,03; 95 % ДИ 1,40–6,53; $p = 0,007$), катетеризация мочевыводящих путей (ОШ 8,37; 95 % ДИ 2,28–30,73; $p < 0,0001$), катетеризация центральной и/или периферической вены (ОШ 13,5; 95 % ДИ 1,65–110,20; $p = 0,006$), полное парентеральное питание (ОШ 2,22; 95 % ДИ 1,08–4,55; $p = 0,046$), применение глюкокортикостероидов (ОШ 3,82; 95 % ДИ 1,81–8,05; $p < 0,0001$). При анализе антибиотикотерапии до выделения штаммов ацинетобактера обнаружено, что значимыми факторами риска инфицирования карбапенем-резистентными изолятами было предшествующее использование антисинегнойных карбапенемов: меропенема, имипенема и дорипенема (ОШ 20,3; 95 % ДИ 6,59–62,59; $p < 0,0001$), а также эртапенема (ОШ 13,5; 95 % ДИ 1,72–106,23; $p = 0,005$). В то же время после исключения из анализа изолятов, где совместно с эртапенемом в предшествующей антибиотикотерапии использовались другие карбапенемы с антисинегнойной активностью, отношение шансов составило 7,71 и было статистически не значимым (95 % ДИ 0,93–63,77; $p = 0,064$).

Средний возраст пациентов, инфицированных/колонизированных *P. aeruginosa*, из XDR-группы составил $49,2 \pm 16,7$ лет и статистически значимо отличался от среднего возраста пациентов non-XDR группы — $57,6 \pm 13,1$ ($p = 0,016$). Распределение по полу в двух группах не имело существенных различий. Наличие сопутствующей патологии у пациентов оценивалось с использованием индекса коморбидности Чарльсона, который был статистически значимо ниже в группе пациентов с XDR-изолятами (медиана — 1 балл, 25–75 перцентили — 0–3 балла) по сравнению с группой пациентов с non-XDR изолятами (медиана — 3 балла, 25–75 перцентили — 2–4 балла) ($p = 0,004$). При анализе распределения отдельных сопутствующих заболеваний пациентов в двух группах существенных отличий обнаружены не было. В целом, это может

свидетельствовать об отсутствии значительного влияния сопутствующих заболеваний на вероятность инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки. Косвенным подтверждением данного факта служит и более молодой возраст инфицированных чрезвычайно резистентными изолятами синегнойной палочки пациентов.

Среди факторов риска, статистически значимо ассоциированных с инфицированием чрезвычайно устойчивыми штаммами синегнойной палочки, выявлены поступление пациента из другого стационара (ОШ 3,34; 95 % ДИ 1,06–10,54; $p = 0,042$), повторное выделение штаммов синегнойной палочки у одного и того же пациента в текущую госпитализацию (ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,09–7,64; $p = 0,046$), а также использование метронидазола в ближайшие 6 месяцев до выделения возбудителя (ОШ 6,89; 95 % ДИ 2,86–16,60; $p = 0,015$). Влияние метронидазола, препарата, не обладающего непосредственной антисинегнойной активностью, на риск инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки может объясняться возникающим вследствие его применения дисбалансом анаэробной микрофлоры и последующей колонизацией пациента аэробными грамотрицательными патогенами [7].

Таким образом, ряд инвазивных лечебно-диагностических манипуляций, предшествующая антимикробная терапия, а также некоторые эпидемиологические моменты могут служить факторами риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами, что необходимо использовать в клинической практике для определения наиболее оптимальной эмпирической антибиотикотерапии внутрибольничных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Appelbaum, P. C.* 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era? / P. C. Appelbaum // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012. Vol. 67, № 9. P. 2062–2068.
2. *Theuretzbacher, U.* Accelerating resistance, inadequate antibacterial drug pipelines and international responses / U. Theuretzbacher // *International journal of antimicrobial agents*. 2012. Vol. 39, № 4. P. 295–299.
3. *Hirsch, E. B.* Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes / E. B. Hirsch, V. H. Tam // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2010. Vol. 10, № 4. P. 441–451.
4. *Brusselsaers, N.* The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit / N. Brusselsaers, D. Vogelaers, S. Blot // *Annals of intensive care*. 2011. Vol. 1. P. 47.
5. *Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms* / M. J. Neidell [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012. Vol. 55, № 6. P. 807–815.

6. *Chastre, J.* Evolving problems with resistant pathogens / J. Chastre // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008. Vol. 14, Suppl. 3. P. 3–14.

7. *Clindamycin* and metronidazole as independent risk factors for nosocomial acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / R. Cipriano Souza [et al.] // *The Journal of hospital infection*. 2008. Vol. 69, № 4. P. 402–403.