

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ
ШТАММОВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ВЫДЕЛЯЕМЫХ В ПЕРВЫЕ
ДНИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТА В БОЛЬНИЧНЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Н.В.Соловей

*УО «Белорусский государственный медицинских университет»,
кафедра инфекционных болезней*

Актуальность. Устойчивость к антибиотикам и дезинфектантам является неотъемлемым свойством возбудителей нозокомиальной инфекции. В то же время часть инфекций, развивающихся во внебольничных условиях, также может вызываться полирезистентными микроорганизмами, которые колонизируют кожные покровы, слизистые оболочки и полости тела пациентов во время их предыдущего обращения за медицинской помощью в учреждения здравоохранения (9). Это вызывает значительные трудности при назначении антибактериальной терапии до получения результатов микробиологического

исследования, что в свою очередь приводит к увеличению длительности госпитализаций, частоты неблагоприятных исходов, развитию осложнений и возрастанию общей стоимости лечения (3).

Цель данного исследования: оценить клиническое значение и распространенность множественной и чрезвычайной устойчивости среди штаммов синегнойной палочки, выделяемых от пациентов больничных организаций здравоохранения в первые 48 ч госпитализации, а также исследовать потенциальные факторы риска инфицирования множественно-устойчивыми штаммами микроорганизма.

Материал и методы исследования. В исследование включены 76 пациентов 10 больничных организаций здравоохранения г. Минска старше 18 лет (55 мужчин, 21 женщина), у которых из патологического материала, взятого по клиническим показаниям, выделены штаммы *P.aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации. Идентификация микроорганизмов осуществлялась методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии, определение чувствительности к 6 маркерным антибиотикам (цефтазидим, цiproфлоксацин, гентамицин, амикацин, имипенем, меропенем) проводилась диско-диффузионным методом в микробиологической лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск, Российская Федерация). Умеренно устойчивые и устойчивые штаммы *P.aeruginosa* относились в категорию нечувствительных (резистентных). При детекции нечувствительности синегнойной палочки к имипенему и меропенему одновременно определялась продукция металло-бета-лактамаз (МБЛ) методом двойных дисков с ЭДТА. В случае устойчивости штаммов синегнойной палочки минимум к одному препарату из трех и более групп антибиотиков (цефтазидим; цiproфлоксацин; гентамицин и амикацин; имипенем и меропенем) они рассматривались как множественно-устойчивые, в случае устойчивости ко всем тестируемым антибиотикам, за исключением полимиксинов, - как чрезвычайно устойчивые (6).

Проспективно и на основании доступной медицинской документации изучалось наличие у пациентов в анамнезе предшествующих госпитализаций и антибиотикотерапии в ближайшие 6 месяцев, ряда сопутствующих заболеваний и состояний, а также других потенциальных факторов риска выделения множественно устойчивых микроорганизмов. Определение клинической значимости выделенного штамма *P.aeruginosa* проводилось на основании общепринятых клинико-лабораторных критериев.

В статистическом анализе использовалась непараметрическая статистика (критерии хи-квадрат и точный критерий Фишера для категориальных переменных и U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, z-критерий, отношение шансов). Результаты признавались статистически

значимыми, если значение p было меньше 0,05. Обработка данных и статистический анализ результатов исследования осуществлялись в программе SPSS 19.0 (IBM, США).

Результаты и обсуждение. Превалирующее большинство штаммов синегнойной палочки получено из патологического материала пациентов, госпитализированных в отделения хирургического профиля (90,8%). От пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии и в отделения терапевтического профиля, выделено 3,9% и 5,3% штаммов *P.aeruginosa*, соответственно.

Наиболее часто штаммы синегнойной палочки в первые 48 ч от момента госпитализации выделялись из раневого содержимого – 55,2% и мочи – 36,8%. В 5,2% *P.aeruginosa* выделялась из отделяемого нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж), в 2,6% - из крови.

Нечувствительность к цефтазидиму отмечалась у 55,3%, к имипенему – у 48,7%, к меропенему – у 40,8%, к ципрофлоксацину – у 88,2%, к гентамицину – у 80,3%, к амикацину – у 77,6% штаммов *P. aeruginosa*. Не обнаружено штаммов синегнойной палочки, нечувствительных к полимиксидам. Множественная устойчивость *P.aeruginosa* к антибактериальным лекарственным средствам отмечалась у 67,1% исследованных штаммов синегнойной палочки, чрезвычайная устойчивость – у 28,9% исследованных штаммов. При сравнении данных резистентности штаммов *P.aeruginosa*, выделенных в первые 48 часов госпитализации, с данными резистентности нозокомиальных штаммов синегнойной палочки в многопрофильных стационарах г. Минска, полученных за аналогичный период исследования, не отмечалось статистически значимых различий в уровнях устойчивости *P.aeruginosa* к цефтазидиму (55,3% против 64,0%, $p=0,334$), ципрофлоксацину (88,2% против 96,5%, $p=0,087$), гентамицину (80,3% против 84,9%, $p=0,572$) и амикацину (77,6% против 84,9%, $p=0,322$) (10). В то же время штаммы синегнойной палочки, выделенные в первые 48 часов госпитализации, обладали значимо меньшей устойчивостью к карбапенемам с антисинегнойной активностью - имипенему (48,7% против 72,1%, $p=0,004$) и меропенему (40,8% против 62,8%, $p=0,008$).

Анализ определения антибиотикочувствительности только множественно-устойчивых штаммов синегнойной палочки, выделенных в первые 48 ч госпитализации, выявил 100% резистентность микроорганизма к фторхинолонам и крайне низкую чувствительность к аминогликозидам (3,9% к гентамицину, 7,8% к амикацину). Цефтазидим был активен в 21,6%, имипенем – в 27,5%, меропенем – в 39,2% случаев.

Среди фенотипов антибиотикорезистентности наиболее часто выявлялись чрезвычайно устойчивые штаммы синегнойной палочки, демонстрирующие нечувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, за исключением полимиксинов (28,9%). Другими распространенными фенотипами антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* были штаммы синегнойной палочки, чувствительные к имипенему, меропенему и полимиксинам (14,5%), чувствительные к цефтазидиму, имипенему, меропенему и полимиксинам (13,2%) и чувствительные ко всем тестируемым антибиотикам (10,5%). Доля остальных 14 фенотипов антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* составила 32,7%.

Продукция металло-бета-лактамаз выявлена у 11 штаммов (14,5%) синегнойной палочки, выделенных в первые 48 ч от момента госпитализации. Данные штаммы составили 50,0% всех чрезвычайно устойчивых штаммов *P. aeruginosa*. Следует отметить, что в настоящее время крайне мало известно об эпидемиологии и клиническом значении внебольничных МБЛ-продуцирующих штаммов синегнойной палочки (9). В данном исследовании все МБЛ-позитивные штаммы *P. aeruginosa* были выделены от пациентов хирургического профиля (остеомиелитное, нейрохирургическое, урологическое, гнойно-хирургические отделения) из раневого отделяемого (9 штаммов) и мочи (2 штамма). У 8 пациентов (72,7%) отмечалась хотя бы одна госпитализация в больничные организации здравоохранения в предшествующие 6 месяцев, у 63,6% проводилась системная антибактериальная терапия в те же сроки.

У 31 пациента (40,8%) выделение *Pseudomonas aeruginosa* было расценено как инфекция, у 45 пациентов (59,2%) – как колонизация. В случае инфекций синегнойной этиологии преобладали инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов (61,3%) и инфекции мочевыводящих путей (32,3%), у 2 пациентов развился синегнойный сепсис. Эмпирическая антибактериальная терапия оценивалась как адекватная у 9,7% пациентов (5,0% в группе инфекций, вызванных множественно-устойчивыми штаммами *P. aeruginosa* против 22,2% в группе с не множественно-устойчивыми штаммами, $p=0,281$). Этиотропная антибактериальная терапия была адекватной у 16,1% (10,0% в группе с инфекциями, вызванными множественно-устойчивыми штаммами *P. aeruginosa* против 27,3% в группе с не множественно-устойчивыми штаммами, $p=0,317$). Несмотря на крайне низкую частоту адекватной антибактериальной терапии, летальный исход отмечался лишь у 1 пациента с синегнойным сепсисом. Это можно объяснить преобладанием в данной группе хронических инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также вялотекущих инфекций мочевыводящих путей, для лечения которых, помимо системной

антибактериальной терапии, часто используют хирургические методы и местное применение средств с антимикробной активностью.

В случае колонизации возбудитель чаще выделялся из раневого содержимого (51,1%), мочи (40,0%), в меньшей степени – мокроты (8,9%).

Среди факторов риска выделения множественно-устойчивых штаммов *P.aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации статистически значимыми являлись наличие анемии (ОШ 8,21, 95% ДИ 1,01-66,86, $p=0,023$), предшествующих госпитализаций (ОШ 4,14, 95% ДИ 1,49-11,48, $p=0,005$) и предшествующей антибактериальной терапии (ОШ 3,65, 95% ДИ 1,32-10,07, $p=0,011$) в ближайшие 6 месяцев до выделения изучаемого микроорганизма, а также использование в ближайшие 6 месяцев цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности (ОШ 3,38, 95% ДИ 1,15-9,89, $p=0,023$).

Несмотря на то, что формально штаммы *P.aeruginosa*, выделяемые в первые 48 часов госпитализации относятся к внебольничным, выявление предшествующих госпитализаций и предшествующей антибактериальной терапии у пациентов, инфицированных множественно-устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*, свидетельствует скорее об их внутрибольничном, а не внебольничном происхождении и позволяет классифицировать их как ассоциированные с оказанием медицинской помощи. Аналогичные данные получены в исследовании Tsakris et al. в Греции, где среди 45 амбулаторных пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, вызванными *P.aeruginosa*, у 89,9% выявлены предшествующие госпитализации (9).

В настоящее время большинство стран постепенно отказывается от понятия «нозокомиальная инфекция». Так, в 2008 году в США опубликованы новые критерии определения внутрибольничных инфекций, в которых предложено вместо термина «нозокомиальная инфекция» использовать более широкий термин «инфекция, ассоциированная с оказанием медицинской помощи» (healthcare-associated infection) (4). Связано это в первую очередь с тем, что даже инфекции, возникающие не только в стационарах, но и в амбулаторных медицинских учреждениях, домах длительного ухода, хосписах и т.д. вызываются спектров устойчивых к антибиотикам возбудителей, характерных для классических внутрибольничных инфекций. При этом их можно можно расценивать как инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, но дебютирующие во внебольничной среде (community-onset healthcare-associated infections) (5, 8).

С практических позиций крайне важным представляется своевременное выявление пациентов, относящихся к группе риска по развитию инфекций, дебютирующих внебольнично, но ассоциированных с оказанием медицинской помощи, так как при этом существует высокая вероятность назначить

неадекватную эмпирическую антибиотикотерапию вследствие необычного, не характерного для внебольничных инфекций, спектра патогенов и их множественной устойчивости к антибиотикам. Например, в исследовании инфекций кровотока синегнойной этиологии Parkins et al. показано, что по меньшей мере 34% всех внебольничных случаев было ассоциировано с предшествующим оказанием медицинской помощи (7). В работе Cheong et al. установлено, что 88,7% внебольничных синегнойных бактериемий было связано с предыдущими обращениями за медицинской помощью, при этом независимым предиктором 30-ти дневной летальности была неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия (летальность 35,3% против 18,2%, $p=0,046$ в группе неадекватной и адекватной эмпирической терапии, соответственно) (2). В другой работе, изучавшей внебольничные инфекции кровотока, вызванные грамотрицательными возбудителями, независимым предиктором 28-дневной летальности также была связь с предшествующим оказанием медицинской помощи, летальность при этом повышалась в 3,73 раза (95% ДИ 2,13-6,93), а обращение за медицинской помощью было ассоциировано с развитием бактериемии, вызванной *P.aeruginosa* (отношение рисков 3,14, 95% ДИ 1,59-6,57) (1).

В заключение следует отметить, что данное исследование было акцентировано преимущественно на клинически значимых штаммах синегнойной палочки, выделяемых в первые 48 ч госпитализации в отделениях хирургического профиля. Для понимания целостной ситуации по распространению множественно- и чрезвычайно устойчивых штаммов *P.aeruginosa* во внебольничной среде нужны дополнительные исследования большего масштаба с охватом всех категорий пациентов, имеющих соответствующие факторы риска. Особую настороженность вызывает появление во внебольничной среде штаммов *P.aeruginosa*, продуцирующих металло-бета-лактамазы, для которых характерна плазмидная локализация, быстрая внутри- и межвидовая диссеминация и часто ассоциированная устойчивость высокого уровня не только к бета-лактамам антибиотикам, но и к антибиотикам других классов (фторхинолонам, аминогликозидам и т.д.).

Выводы. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Преимущественно в отделениях хирургического профиля больничных организаций здравоохранения обнаружена высокая частота распространения множественно устойчивых (67,1%) и чрезвычайно устойчивых (28,9%) штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов в первые 48 часов госпитализации. Множественно- и чрезвычайно устойчивые штаммы синегнойной палочки у данного контингента пациентов являются в

большинстве случаев ассоциированными с предшествующим оказанием медицинской помощи (предшествующими госпитализациями и антимикробной терапией), что позволяет расценивать их не как внебольничные, а как «ассоциированные с оказанием медицинской помощи».

2. Наибольшую активность в отношении *P.aeruginosa* у таких пациентов сохраняют цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью и антисинегнойные карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), а также полимиксины. У пациентов с множественными госпитализациями и часто проводимой антибиотикотерапией не следует применять в качестве эмпирической антибиотикотерапии фторхинолоны и аминогликозиды вследствие крайне высокого уровня нечувствительности синегнойной палочки к данным классам антибиотиков.

3. Использование выявленных предикторов (наличие анемии, предшествующих госпитализаций и антибактериальной терапии в ближайшие 6 месяцев, применения цефалоспоринов III поколения) позволяет своевременно выявить пациентов из группы риска инфицирования множественно-устойчивыми штаммами *P.aeruginosa*, выделяемыми при поступлении пациента в стационар, что способствует назначению адекватной антибактериальной терапии, а также осуществлению необходимых мер инфекционного контроля.

Литература

1. Al-Hasan, M.N. Eckel-Passow, J.E. & Baddour, L.M. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI / M.N. Al-Hasan, J.E. Eckel-Passow, L.M. Baddour // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 1163–1171.

2. Cheong, H.S. et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia / H.S. Cheong et al. // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2008. – Vol. 27, № 12. – P. 1219–1225.

3. Hirsch, E.B. & Tam, V.H. 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. Horan, T.C. Andrus, M. & Dudeck, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T.C. Horan, M. Andrus, M.A. Dudeck // *American journal of infection control*. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 309–332.

5. Horcajada, J.P. et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance / J.P. Horcajada et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 962–968.
6. Magiorakos, A.-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.-P. Magiorakos et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268–281.
7. Parkins, M.D. et al. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection / M.D. Parkins et al. // *Infection*. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 25–32.
8. Quartin, A.A. et al. A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study / A.A. Quartin et al. // *BMC infectious diseases*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 561.
9. Tsakris, A. et al. Large dissemination of VIM-2-metallo- β -lactamase-producing *pseudomonas aeruginosa* strains causing health care-associated community-onset infections / A. Tsakris et al. // *Journal of clinical microbiology*. – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 3524–3529.
10. Соловей, Н.В. Карпов, И.А. & Левшина, Н.Н. Предикторы инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары. / Соловей, Н.В., Карпов, И.А., Левшина, Н.Н. // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 2. – P. 107–110.