

Н.В.Соловей¹, И.А.Карпов¹, Н.Н.Левшина²

ПРЕДИКТОРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНО УСТОЙЧИВЫМИ ИЗОЛЯТАМИ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ СТАЦИОНАРЫ

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»

*Нозокомиальные инфекции, вызванные чрезвычайно устойчивыми нозокомиальными изолятами синегнойной палочки, являются значимой проблемой современного здравоохранения. Цель исследования: оценить уровень текущей резистентности синегнойной палочки и описать факторы риска инфицирования XDR изолятами. Текущая частота резистентности *P.aeruginosa* к антибиотикам составила: цефтазидим – 64,0%, ципрофлоксацин – 96,5%, гентамицин 84,9%, амикацин – 84,9%, имипенем – 72,1%, меропенем – 62,8%, полимиксины – 0%. Основные факторы риска инфицирования чрезвычайно резистентными изолятами включали госпитализацию из другого стационара, неоднократное выделение изолятов синегнойной палочки у одного и того же пациента в текущую госпитализацию и использование для антибактериальной терапии метронидазола в предшествующие 6 месяцев. Данные могут быть полезны при оценке риска инфицирования XDR изолятами *P.aeruginosa* и выборе адекватной эмпирической антибактериальной терапии синегнойной инфекции.*

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, металло-бета-лактамазы.

N.V. Solovey¹, I.A. Karpov¹, N.N. Levshina²

PREDICTORS OF INFECTION WITH EXTENSIVELY DRUG RESISTANT ISOLATES OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN PATIENTS ADMITTED TO MULTIDISCIPLINARY HOSPITALS

Nosocomial infections caused by extensively drug resistant (XDR) nosocomial Pseudomonas aeruginosa isolates is a problem of great concern of current health care. The aim of this study was to evaluate current resistance rates of P. aeruginosa in Minsk hospitals and to describe risk factors of extensively drug resistant pseudomonal infection. The current rates of P. aeruginosa resistance to antibiotics were: ceftazidime - 64,0%, ciprofloxacin - 96,5%, gentamycin - 84,9%, amikacyn - 84,9%, imipinem - 72,1%, meropenem - 62,8%, polymyxins – 0%. The main risk factors of XDR P.aeruginosa acquisition were hospitalisation from other hospitals, multiple recovery of P.aeruginosa isolates in current hospitalisation and use of metronidazole in previous 6 months. This data may be helpful in estimation the risk of acquisition of nosocomial extensively drug resistant pseudomonal infection and in selection of appropriate empirical antibacterial therapy.

Key words: Pseudomonas aeruginosa, antibacterial resistance, metallo-beta-lactamases

В настоящее время в стационарах всего мира наблюдается стремительное появление и практически неконтролируемое распространение мульти-, чрезвычайно- и даже панрезистентных нозокомиальных патогенов [5]. Особенно это касается множественно устойчивых изолятов синегнойной палочки, наиболее часто выделяемых от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии и отделений хирургического профиля. Мультирезистентность P.aeruginosa является значимой проблемой здравоохранения, способствуя прежде всего более частому назначению неадекватной стартовой антибактериальной терапии [8]. В свою очередь это приводит к увеличению длительности госпитализации пациентов, повышению частоты осложнений и летальности, многократному возрастанию числа инвазивных лечебно-диагностических процедур и стоимости терапии [2, 6, 7]. Поиск предикторов инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки позволяет более адекватно подходить к выбору эмпирической антибактериальной терапии в случаях предполагаемой роли синегнойной палочки в этиологии инфекционного процесса.

Целью данного исследования было изучить текущее состояние устойчивости нозокомиальных штаммов синегнойной палочки и определить предикторы инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами P.aeruginosa пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары.

Материалы и методы

В исследовании включены 86 пациентов 9 многопрофильных стационаров г. Минска, из патологического материала которых в период с января 2011 г. по июль 2012 г. выделены изоляты синегнойной палочки. Критериями включения служили выделение возбудителя не ранее 48 ч от момента текущей госпитализации и возраст пациентов старше 18 лет.

Первичное исследование патологического материала, идентификация возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам проводились на базе бактериологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» (г. Минск, Республика Беларусь) и бактериологической лаборатории УЗ «9-я городская клиническая больница» (г. Минск, Республика Беларусь). Впоследствии все выделенные культуры на транспортных средах доставлялись в микробиологическую лабораторию научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (г. Смоленск, Российская Федерация), где, в случае выявления устойчивости к имипенему и меропенему, определялась продукция металло-бета-лактамаз методом двойных дисков с ЭДА. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями CLSI (2011 г.). Умеренно-резистентные и резистентные штаммы относились в категорию нечувствительных (резистентных). Изоляты синегнойной палочки, устойчивые ко всем 6 маркерным антибиотикам, за исключением полимиксинов, относились в категорию чрезвычайно устойчивых (XDR – extensively drug resistance).

В зависимости от фенотипа антибиотикорезистентности выделенных синегнойных палочек, пациенты, включенные в ис-

следование, были разделены на две группы. В первую группу отнесены пациенты, из патологического материала которых были выделены чрезвычайно устойчивые изоляты P. aeruginosa (XDR), во вторую – пациенты, у которых получены изоляты, чувствительные к одному и более маркерному антибиотику, помимо полимиксинов (не-XDR).

Ретроспективно, путем анализа медицинских карт стационарного больного, и частично проспективно изучалось наличие у пациентов до момента выделения внутрибольничного штамма P.aeruginosa следующих факторов: поступление из дома или другого стационара, нахождение в ОРИТ, госпитализации в ближайшие 6 месяцев, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гемобластоз, нейтропения, злокачественная солидная опухоль, терминальная ХПН/гемодиализ, цирроз печени стадии В и С по Чайл-Пью, застойная ХСН IIВ-III ст., ХОБЛ, тяжелая ЧМТ или инсульт длительностью до 1 месяца, кома, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, хроническое злоупотребление алкоголя, трансплантация внутренних органов, активная химиотерапия), катетеризации центральной и/или периферической вен, мочевыводящих путей, нахождение на искусственной вентиляции легких, эндоскопические манипуляции, оперативные вмешательства, энтеральное и парентеральное питание, наличие дренажей, искусственных имплантов, назогастрального зонда, применение в терапии антибиотиков различных классов в течение 6 месяцев до госпитализации и в текущую госпитализацию перед получением возбудителя (в том числе в ближайшие 14 дней). Рассчитывался индекс коморбидности Чарльсона, средняя длительность госпитализации до выделения возбудителя, средние сроки госпитализации.

В статистическом анализе использовался критерий хи-квадрат для категориальных переменных и U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных. Результаты признавались статистически значимыми, если значение p было меньше 0,05.

Обработка данных и статистический анализ результатов исследования осуществлялись с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft, США) и SPSS 19.0 (IBM, США).

Результаты и обсуждения

Источником изучаемых культур синегнойной палочки в 53,5% случаев (46 изолятов) был материал, полученный при обследовании пациентов на наличие инфекций кожи, мягких тканей, костей и суставов, в 22,2% (19 изолятов) – инфекций нижних дыхательных путей, в 15,2% (13 изолятов) – инфекций мочевыводящих путей, в 4,7% - абдоминальных инфекций (4 изолята), в 4,7% - инфекций кровотока (4 изолята). Согласно общепринятым критериям диагностики внутрибольничных инфекций у 49 пациентов (57,0%) выделение возбудителя расценивалось как колонизация, у 37 пациентов (43,0%) – как инфекция. Повторное выделение изолятов синегнойной палочки у одного и того же пациента статистически значимо ассоциировалось с чрезвычайно устойчивостью (отношение шансов (ОШ) 2,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09-7,64, p=0,046).

Среди всех исследованных изолятов P.aeruginosa устойчивость к цефтазидиму составила 64,0%, к ципрофлоксацину 96,5%,

к гентамицину 84,9%, к амикацину 84,9%, к имипенему 72,1%, к меропенему 62,8%. Не было обнаружено штаммов, устойчивых к полимиксинам. 36,0% штаммов синегнойной палочки (31 изолят) были чрезвычайно устойчивыми (XDR) и демонстрировали чувствительность лишь к полимиксинам.

Всего обнаружено 18 различных фенотипов антибиотикорезистентности *P.aeruginosa*, наиболее часто встречающиеся фенотипы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Превалирующие фенотипы антибиотикорезистентности нозокомиальных изолятов синегнойной палочки.

Фенотип резистентности	CAZ	CIP	GEN	AMK	IMI	MEM	Число изолятов (%)
Чрезвычайно устойчивые (XDR)	R	R	R	R	R	R	31 (36,0%)
Цефтазидим-чувствительные	S	R	R	R	R	R	14 (16,3%)
Карбапенем-чувствительные	R	R	R	R	S	S	9 (10,5%)
Чувствительные к цефтазидиму, имипенему и меропенему	S	R	R	R	S	S	6 (7,0%)
Чувствительные только к гентамицину	R	R	S	R	R	R	5 (5,8%)
Другие фенотипы							21 (24,4%)

Примечание к таблице. CAZ – цефтазидим, CIP – ципрофлоксацин, GEN – гентамицин, AMK – амикацин, IMI – имипенем, MEM – меропенем, S – чувствительность к исследуемому антибактериальному препарату, R – нечувствительность (промежуточная устойчивость или резистентность) к исследуемому антибактериальному препарату.

41,9% чрезвычайно устойчивых изолятов (13 штаммов) синегнойной палочки продуцировали металло-бета-лактамазы (карбапенемазы). Данная группа бета-лактамаз обуславливает высокий уровень устойчивости ко всем группам бета-лактамов антибиотиков (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), за исключением монобактамов. Плазмидная локализация генов металло-бета-лактамаз, а также их частая ассоциация с генами, обуславливающими устойчивость к другим классам антибактериальных препаратов, способствует селекции металло-бета-лактамаз продуцирующих изолятов синегнойной палочки в проблемных отделениях стационаров и их повсеместному распространению [1, 4].

Среди фенотипов антибиотикорезистентности вторыми по распространенности были штаммы синегнойной палочки, демонстрирующие чувствительность к цефтазидиму при резистентности к карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам. Возможные молекулярные механизмы устойчивости, обуславливающие данное явление, - активация систем эффлюкса (вероятнее MexAB-OprM и/или MexXY-OprM) и утрата порина OprD при нормальном уровне экспрессии хромосомной бета-лактамазы AmpC [9, 10].

Для изолятов синегнойной палочки, выделенных в стационарах г. Минска, характерен крайне высокий уровень нечувствительности к фторхинолонам (96,5%), а также к аминогликозидам (84,9% для гентамицина и амикацина), что можно объяснить зачастую необоснованным использованием данных групп препаратов как амбулаторно, так и в условиях стационара, а также неадекватными режимами дозирования, способствующими развитию у ряда грамотрицательных микроорганизмов резистентности.

По результатам микробиологического исследования в группу пациентов с чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки (XDR) включены 31 пациент, в группу с менее устойчивыми изолятами (не-XDR) – 55 пациентов.

Средний возраст пациентов составил 54,6±14,9 лет, 58 (67,4%) мужчин, 28 (32,6%) женщин. Распределение по полу в двух группах статистически значимо не отличалось (мужской пол 71,0% и 65,5% в XDR и не-XDR группах, соответственно, $p=0,640$), в то время как средний возраст пациентов XDR-группы был меньше и статистически значимо отличался от среднего возраста пациентов не-XDR группы (49,2±16,7 и 57,6±13,1 лет, соответственно, $p=0,016$). Индекс коморбидности Чарльсона также был статистически значимо ниже в группе пациентов с XDR-изолятами (медиана 1,0 балл, 25-75 процентиля 0,0-3,0 балл) по сравнению с группой пациентов с не-XDR изолятами *P.aeruginosa* (медиана 3,0 балла, 25-75 процентиля 2,0-4,0 балла) ($p=0,004$). При анали-

зе распространенности сопутствующих заболеваний в двух группах пациентов значимые отличия обнаружены не были. В целом, инфицирование чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки было характерно для пациентов более молодого возраста без значимых хронических коморбидных состояний.

Пребывание в ОПИТ, наличие предыдущих госпитализаций в ближайшие 6 месяцев и факт проводимой в те же сроки антибактериальной терапии не влияли на вероятность выделения чрезвычайно устойчивого изолята *P.aeruginosa* ($p>0,05$), в то время как поступление из другого стационара чаще наблюдалось в XDR-группе пациентов (29,0% и 10,9% для XDR и non-XDR групп, соответственно, ОШ 3,34, 95% ДИ 1,06-10,54, $p=0,042$).

Применение различных инвазивных лечебно-диагностических манипуляций, а также наличие у госпитализированных пациентов инородных тел статистически значимо также не отличалось в двух анализируемых группах, за исключением использования мочевых катетеров и цистостом. В группе с не-XDR изолятами *P.aeruginosa* катетеризация мочевыводящих путей производилась у 54,5% пациентов по сравнению с 29,0% пациентов в группе XDR изолятов ($p=0,026$).

При анализе проводимой в ближайшие 6 месяцев до текущей госпитализации антибактериальной терапии статистически значимые различия обнаружены лишь в отношении метронидазола, который чаще применялся в группе пациентов с XDR-изолятами (32,3% против 9,1%, ОШ 6,89, 95% ДИ 2,86-16,6, $p=0,015$). Влияние метронидазола, препарата, не обладающего непосредственной антисинегнойной активностью, на риск инфицирования чрезмерно устойчивыми изолятами синегнойной палочки может объясняться возникающим вследствие его применения дисбалансом анаэробной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что способствует последующей колонизации пациента аэробными грамотрицательными патогенами [3, 11]. Анализ проводимой антибиотикотерапии до выделения изолятов синегнойной палочки в текущую госпитализацию не обнаружил статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами пациентов.

Медиана длительности госпитализации до выделения изолята *P.aeruginosa* в XDR группе составила 15,0 дней (25-75 процентиля – 8,0-29,0 дней), в не-XDR группе – 13,0 дней (25-75 процентиля – 7,0-22,0 дня). Медиана общей длительности госпитализации в группе с XDR изолятами *P.aeruginosa* составила 32,0 дня (25-75 процентиля – 16,0-46,0 дней), в группе с non-XDR – 27,0 дней (25-75 процентиля – 17,0-44,0 дня). Несмотря на то, что длительность госпитализации до выделения изолята *P.aeruginosa* и общая длительность госпитализации пациентов с XDR-изолятами синегнойной палочки была в целом выше, чем для пациентов с non-XDR изолятами, разница не была статистически значимой ($p>0,05$).

Таким образом, среди факторов риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки следует отметить поступление пациента из другого стационара, повторное выделение изолята синегнойной палочки у одного и того же пациента в динамике и применение метронидазола в ближайшие 6 месяцев до текущей госпитализации.

Выводы

1. В многопрофильных стационарах г. Минска превалируют множественно устойчивые (резистентные к 3 и более группам антипсевдомонадных антибиотиков) изоляты синегнойной палочки, треть из которых являются чрезвычайно резистентными и обладают чувствительностью лишь к полимиксинам, что в ряде случаев значительно ограничивает терапевтические возможности лечения нозокомиальной синегнойной инфекции.

2. Значимую роль в распространении резистентности к карбапенемам и другим бета-лактамам антибиотикам играет продукция металло-бета-лактамаз, также ассоциированная с устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов.

3. Следует учитывать вероятность сохранения чувствительности *P.aeruginosa* к цефтазидиму при проведении исследований устойчивости синегнойной палочки к антибиотикам *in vitro* и назначении терапии пациентам с мультирезистентной синегнойной

Оригинальные научные публикации

инфекцией (в том числе устойчивой к карбапенемам).

4. Фторхинолоны и аминогликозиды не должны использоваться для эмпирической терапии синегнойной инфекции без подтверждения чувствительности к ним *in vitro* в связи с крайне высоким уровнем устойчивости нозокомиальных изолятов *P.aeruginosa* к данным классам антибиотиков.

5. Поступление пациента из другого стационара, повторное выделение изолята синегнойной палочки у одного и того же пациента в динамике и применение метронидазола в ближайшие 6 месяцев до текущей госпитализации могут служить предикторами инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки, что обязательно должно учитываться при выборе эмпирической антибиотикотерапии, особенно у пациентов в критическом состоянии. Предпочтение в этом случае следует отдавать колистину.

Литература

1. Эйдельштейн, М.В. et al. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М.В. Эйдельштейн et al. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. - Том 14, № 2. - С. 132-153.

2. Aloush, V. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact / V. Aloush et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2006. - Vol. 50, № 1. - P. 43-48.

3. Cipriano Souza, R. et al. 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.

4. Cornaglia, G. Giamarellou, H. & Rossolini, G.M. Metallo-β-lactamases:

a last frontier for β-lactams? / G. Cornaglia, H. Giamarellou, G.M. Rossolini // The Lancet Infectious Diseases. - 2011. - Vol. 11, № 5. - P. 381-393.

5. 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. - 2012. - Vol. 18, № 3. - P. 268-281.

6. 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.

7. Lambert, M.-L. et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study / M.-L. Lambert et al. // The Lancet Infectious Diseases. - 2011. - Vol. 11, № 1. - P. 30-38.

8. Lautenbach, E. et al. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes / E. Lautenbach et al. // Infection Control and Hospital Epidemiology. - 2006. - Vol. 27, № 9. - P. 893-900.

9. Llanes, C. et al. Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously / C. Llanes et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2004. - Vol. 48, № 5. - P. 1797-1802.

10. Masuda, N. et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* / N. Masuda et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2000. - Vol. 44, № 12. - P. 3322-3327.

11. Talon, D. et al. Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa* / D. Talon et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. - 1998. - Vol. 157, № 3 pt 1. - P. 978-984.

Поступила 25.12.2012 г.