

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-30-38

Цитирование: Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Терещенко И.В., Ключникова И.А.. Бактериальные возбудители инфекций у онкологических больных: куда мы движемся? Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 30–38

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: КУДА МЫ ДВИЖЕМСЯ?

И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹, В.В. Агинова², Н.В. Дмитриева¹, И.В. Терещенко¹, И.А. Ключникова¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

2. ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж №6», Москва, Россия

Для корреспонденции: irinapet@list.ru

Резюме: В работе обсуждается проблема бактериальных инфекций, вызывающих осложнения у онкологических больных. Продемонстрированы данные, полученные в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ о частоте выявления резистентных грамотрицательных и грамположительных бактерий из биоматериалов от больных клиники. Приводятся данные исследований механизмов резистентности, которые проводились на молекулярно-генетическом уровне. Отмечено относительное увеличение доли грамположительных микроорганизмов, в частности, коагулазонегативных стафилококков. Резистентность стафилококков обусловлена наличием генов *mecA*. В то же время ген резистентности к антибиотикам *cfr* отсутствует. Однако, выявленная у коагулазонегативных стафилококков мутация 23S rRNA свидетельствует о формировании резистентности. Среди мультирезистентных грамотрицательных микроорганизмов преобладают *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. 88,2% изолятов клебсиелл имеют гены продукции сериновых карбапенемаз OXA-48. 46,7% изолятов синегнойных палочек имеют гены продукции металло-бета-лактамаз VIM. 97,1% изолятов *Acinetobacter baumannii* имеют гены продукции сериновых карбапенемаз OXA-23. В большинстве случаев продукция карбапенемаз сопутствовал механизм нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку. Знание механизмов резистентности основных возбудителей инфекции дает возможность врачу выбирать оптимальные комбинации антибиотиков. Увеличение разнообразия выделяемых от больных бактериальных микроорганизмов косвенно говорит о возможности появления новых резистентных возбудителей, таких как *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* и др. Также возможен рост числа резистентных штаммов среди обычно чувствительных возбудителей — кишечной палочки, энтеробактеров и протеев.

Ключевые слова: резистентные бактерии, онкологические больные, молекулярно-генетические механизмы резистентности

Наличие онкологического заболевания является независимым фактором риска развития инфекций у онкологических больных. Высокой частоте инфекций способствует снижение иммунитета в результате опухолевого заболевания и проводимого лечения, наличие осложнений течения опухолевого процесса (свищи, стриктуры), осложнений лечения (нейтропения, фебрильная нейтропения), выполнение расширенных и комбинированных операций, различных инвазивных манипуляций, установка инородных материалов (эндопротезов, сеток, стентов) и др. [1–7].

Бактериальные инфекции — наиболее частая причина инфекционных осложнений у онкологических больных. В отличие от инвазивных грибковых и вирусных инфекций, которые достаточно редко встречаются у больных солидными опухолями, бактериальные инфекции существенно осложняют лечение как пациентов с солидными новообразованиями, так и онкогематологических больных.

Обращает на себя внимание, что длительное время в спектре возбудителей бактериальных инфекций преобладали грамотрицательные микроорганизмы, однако по данным ежегодного микробиологического мониторинга в последние годы существенно возрос процент грамположительных микроорганизмов (табл. 1).

Так, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, являвшиеся в течение целого ряда лет (с 2010 по 2016 гг.) ведущими возбудителями в клинике, сдают свои позиции. Так, в 2016 г. доля *K. pneumoniae* среди всех выделенных микроорганизмов составляла 18,8%, а в 2020–9,0%. Отмечено также уменьшение доли синегнойных палочек с 8,8% до 4,5%. Наиболее драматическое снижение мы наблюдали в отношении *A. baumannii* — с 12,5% до 0,8%. Параллельно с этим наблюдается некоторое увеличение относительного количества выделенных коагулазонегативных стафилококков: *Staphylococcus epidermidis* (максимально до 16,7% в 2018 г.), *Staphylococcus hominis*

(максимально 7,1% в 2018 году), *Enterococcus faecalis* (максимально 7,6% в 2019 году), однако их доля, как и доля других грамположительных микроорганизмов, значительно колеблется год от года (Петухова И.Н., неопубликованные данные).

Важнейшее значение имеет не только и не столько относительная частота выделения того или иного микроорганизма, сколько абсолютное и процентное количество выделенных резистентных штаммов. Так, несмотря на увеличение доли *E. coli* среди всех выделенных микроорганизмов, большая ее часть представлена чувствительными к антибиотикам штаммами (табл. 1).

В данной работе мы сосредоточимся на резистентных к антибиотикам бактериях, которые представляют собой одну из важнейших причин неэффективности антибактериальной терапии, и представим результаты исследований, проведенных в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ микробиологическими и молекулярно-генетическими методами в последние несколько лет.

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Как уже было сказано выше, в последнее время отмечается нарастание количества грамположительных возбудителей, выделенных при инфекционных осложнениях у различных групп онкологических пациентов. В значительной степени это обусловлено тем, что в течение длительного периода времени в клинике использовались преимущественно антибиотики, обладающие активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (в частности — цефалоспорины, карбапенемы), что способствовало селекции грамположительной микрофлоры, не чувствительной к этим антибиотикам [8–9].

Наиболее часто выделяемыми грамположительными микроорганизмами являются стафилококки и энтерококки. Стрептококки регистрируются достаточно редко, причем

Таблица 1. Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных от онкологических и онкогематологических больных с инфекционными осложнениями в 2016–20 гг.

N	2016 г. N=1581	2017 г. N=1235	2018 г. N=1606	2019 г. N=2057	2020 г. (9 мес)
1	<i>K. pneumoniae</i> 18,8%	<i>S. epidermidis</i> 14,4%	<i>S. epidermidis</i> 16,7%	<i>E. coli</i> 12,6%	<i>E. coli</i> 10,4%
2	<i>A. baumannii</i> 12,5%	<i>K. pneumoniae</i> 11,4%	<i>K. pneumoniae</i> 7,8%	<i>S. epidermidis</i> 10,5%	<i>S. epidermidis</i> 9,0%
3	<i>S. epidermidis</i> 12,0%	<i>P. aeruginosa</i> 8,4%	<i>S. aureus</i> 7,4%	<i>K. pneumoniae</i> 8,1%	<i>K. pneumoniae</i> 9,0%
4	<i>P. aeruginosa</i> 8,8%	<i>E. coli</i> 7,6%	<i>S. hominis</i> 7,1%	<i>E. faecalis</i> 7,6%	<i>C. albicans</i> 7,5%
5	<i>S. aureus</i> 6,9%	<i>A. baumannii</i> 7,6%	<i>P. aeruginosa</i> 6,8%	<i>P. aeruginosa</i> 6,4%	<i>E. faecalis</i> 5,2%
6	<i>E. coli</i> 5,6%	<i>S. aureus</i> 7,4%	<i>E. coli</i> 6,7%	<i>S. aureus</i> 6,4%	<i>S. aureus</i> 5,2%
7	<i>S. maltophilia</i> 4,2%	<i>E. faecalis</i> 6,9%	<i>E. faecalis</i> 6,7%	<i>C. albicans</i> 6,1%	<i>E. cloacae</i> 4,9%
8	<i>E. faecalis</i> 3,6%	<i>C. albicans</i> 4,9%	<i>C. albicans</i> 5,5%	<i>S. haemolyticus</i> 4,6%	<i>P. aeruginosa</i> 4,5%
9	<i>C. albicans</i> 3,5%	<i>S. haemolyticus</i> 4,5%	<i>A. baumannii</i> 5,3%	<i>E. cloacae</i> 4,5%	<i>S. haemolyticus</i> 4,2%
10	<i>S. haemolyticus</i> 3,3%	<i>S. hominis</i> 4,5%	<i>S. haemolyticus</i> 4,1%	<i>S. hominis</i> 4,3%	<i>S. hominis</i> 3,9%
11	<i>S. hominis</i> 3,1%	<i>S. maltophilia</i> 3,0%	<i>E. faecium</i> 4,0%	<i>E. faecium</i> 4,1%	<i>E. faecium</i> 3,8%
12	<i>E. faecium</i> 2,8%	<i>E. faecium</i> 2,2%	<i>S. maltophilia</i> 2,3%	<i>A. baumannii</i> 3,5%	<i>S. maltophilia</i> 2,2%
	Прочие 14,9%	Прочие 17,2%	Прочие 19,9%	Прочие 21,3%	Прочие 30,2%

Примечание: микроорганизмы расположены в порядке убывания их относительного количества. Доля *A. baumannii* в 2020 году составила всего 0,8% (за 9 месяцев было выделено 15 штаммов).

Инфекции в онкологии

обычно — это представители нормальной микробиоты человека (например, стрептококки группы «*viridans*»).

Энтерококки, которые, наряду с энтеробактериями, являются нормальной микробиотой кишки, часто выделяются из различных биоматериалов, в первую очередь из дренажей из брюшной полости. Среди множества видов значение имеют 2 основных вида энтерококка — *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Первый из них, как правило, чувствителен к антибиотикам, в частности к ампициллину (и «защищенным» пенициллинам), и не представляет существенных проблем для лечения. *Enterococcus faecium* резистентен к ампициллину, но в большинстве случаев чувствителен к ванкомицину, линезолиду и тигециклину. Тем не менее, в связи с широким использованием ванкомицина и линезолида, энтерококки могут быть к ним резистентны [10].

По неопубликованным данным лаборатории ванкомицин-резистентными являются 2% штаммов *E. faecalis* и 14% штаммов *E. faecium* (2020 г.). Также обращает на себя внимание появление и постепенное нарастание числа энтерококков, резистентных к линезолиду. В 2020 г. количество линезолид-резистентных *E. faecalis* составило 4,0%, *E. faecium* — 4,3%. Причиной их появления было широкое, не всегда адекватное случаю, использование линезолида.

Золотистые стафилококки стабильно составляют 5–7% от общего числа возбудителей инфекции в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Однако известная их вирулентность позволяет говорить об их этиологической значимости в каждом конкретном клиническом случае. Количество штаммов *S. aureus*, резистентных к метициллину (оксациллину) (англ. — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), в 2020 г. составило 17,3%. Штаммы MRSA, выделенные в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», в 100% случаев имеют ген *mecA*, что определяется положительным скринингом с цефокситином при микробиологическом исследовании. Особенностью MRSA является то, что они

не чувствительны к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином I–IV поколений, карбапенемам). При этом в отношении них, как правило, активны ванкомицин, линезолид, даптомицин, клиндамицин, тигециклин и некоторые другие антибиотики, а также специально созданный цефалоспорин V поколения с анти-MRSA-активностью (цефтаролин).

К сожалению, высокая степень иммуносупрессии у части онкологических больных способствует тому, что для больного патогенными становятся даже коагулазо-негативные стафилококки (КНС), основными представителями которых являются *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*. По данным анализа, проведенного в микробиологической лаборатории в 2018 году, *S. epidermidis* составлял 57,2% (431/753) всех выделенных КНС, *S. hominis* — 24,4% (184/753) и *S. haemolyticus* — 14,2% (106/753). На долю остальных выделенных КНС (8 видов) приходилось 4,2% (32/753) [11, 12].

Широкое распространение КНС в микробиологических отчетах может быть связано с тем, что фиксируются все случаи выделения данных микроорганизмов из биоматериалов. Однако, в части случаев КНС могут представлять собой контаминацию образца, поэтому об их клинической значимости можно говорить только при повторном (не менее чем в 2 образцах) выделении одного и того же микроорганизма из одного и того же локуса.

К сожалению, в отношении КНС играют роль все те же факторы, которые способствуют росту числа резистентных штаммов золотистых стафилококков. При этом частота метициллин-резистентных изолятов КНС (MR-КНС) значительно выше, чем у золотистого стафилококка и составляет 76–98% в зависимости от вида КНС.

Сравнительные результаты определения резистентности основных видов КНС в 2016–2018 гг. по годам представлены в табл. 2.

Таблица 2. Анализ резистентности *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *S. hominis* в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за 4-месячные периоды в 2016–2018 гг. (Vitek-2 and Microscan Walkaway)

Антибиотики	Количество резистентных штаммов (%)								
	<i>S. epidermidis</i>			<i>S. haemolyticus</i>			<i>S. hominis</i>		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Оксациллин	84,6	81,3	77,6	98,0	91,1	88,9	78,7	87,5	76,6
Ванкомицин	3,3	1,6	0	2,0	4,3	2,8	0	0	0
Линезолид	14,9	13,0	9,9	4,0	14,3	0	6,4	14,3	6,3
Даптомицин	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Тигециклин	5,3	5,7	0	8,5	11,6	0*	0	0*	0*
Моксифлоксацин	26,3	14,5	7,2	42,0	36,0	13,2	29,8	28,0	32,8
Число проанализированных штаммов	152	133	154	50	52	38	47	50	64

* Проанализировано менее 10 штаммов

В том же году в микробиологической лаборатории «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ совместно с лабораторией медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-Петербург, проф. С.В. Сидоренко) исследовали механизмы резистентности коагулазонегативных стафилококков [11].

Методом серийных разведений у 24 штаммов метициллин-резистентных КНС были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков. Для оксациллина они составили 32 — ≥ 512 мкг/мл, что свидетельствует о высоком уровне резистентности. Также были определены МПК ванкомицина, которые в 6 случаях были равны 1 мкг/мл, в 16 случаях — 2 мкг/мл и в 2 случаях — 4 мкг/мл. Несмотря на то, что штаммы с МПК ванкомицина, равной 2–4 мкг/мл (в исследовании их было 66,7%) относятся к категории чувствительных, лечение ванкомицином может быть неэффективным. В то же время, данная выборка слишком мала, чтобы экстраполировать ее данные на весь пул КНС, циркулирующих в клинике «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Также были отмечены высокие значения МПК для линезолида (16 — ≥ 32 мкг/мл) и для тедизолида (2–32 мкг/мл), свидетельствующие о резистентности выделенных микроорганизмов к препаратам из группы оксазолиденонов.

МПК даптомицина составляли 0,125–0,5 мкг/мл, тигециклина — 0,06–0,25 мкг/мл, цефтаролина — 0,25–1 мкг/мл, что свидетельствует о чувствительности протестированных штаммов микроорганизмов к этим антибиотикам в соответствии с клиническими пороговыми значениями (clinical breakpoints) EUCAST v. 10 (2020) [11, 12].

Также в совместном исследовании с лабораторией медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА (г. Санкт-

Петербург) молекулярно-генетическими методами было проведено исследование механизмов резистентности метициллин-резистентных КНС (MR-КНС) по отношению к другим антибиотикам, в частности к линезолиду (табл. 3). Метициллин-резистентность исследованных штаммов была подтверждена наличием гена *mecA* у всех исследованных штаммов.

По результатам исследования было выявлено отсутствие *Cfr* — гена резистентности к антибиотикам, включая линезолид. Однако была выявлена мутация 23SrRNA, что может говорить о формирующейся резистентности [11–14].

При этом, несмотря на относительное увеличение частоты выделения грамположительных микроорганизмов из биоматериалов от онкологических больных с инфекционными осложнениями, в целом ситуация с вызываемыми ими инфекциями достаточно контролируема благодаря тому, что существует большое количество антибиотиков, активных в отношении резистентных грамположительных микроорганизмов.

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ — ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Несмотря на относительное уменьшение числа граммотрицательных возбудителей инфекции, они по-прежнему являются одними из наиболее опасных микроорганизмов ввиду развития множественной лекарственной резистентности (англ. — multidrugresistance, MDR), которая в ряде случаев проявляется в виде экстремально высокой резистентности с сохранением чувствительности только к 1–2 классам антибиотиков (англ. — extreme-drugresistance, XDR), либо резистентности ко всем имеющимся антибиотикам (англ. — pandrugresistance, PDR). Особенную проблему в лечении

Таблица 3. Генотипическая резистентность штаммов *S. epidermidis* к линезолиду (2017–2018) методом полногеномного секвенирования (Miseq, Illumina) (совместно с С.В. Сидоренко)

№	Биоматериал	MLST	<i>mecA</i> ген	<i>Cfr</i> ген	Виды мутаций 23SrRNA
1	Мокрота	2	POS	NEG	G2576T (G2602T)
2	Мазок с кожи	2	POS	NEG	G2576T (G2602T)
3	Мазок с кожи	22	POS	NEG	C2534T (C2560T), T2504 (C2530A)
4	Катетер	2	POS	NEG	G2576T (G2602T)
5	Катетер	22	POS	NEG	C2534T (C2560T), T2504 (C2530A)
6	Кровь из вены	22	POS	NEG	C2534T (C2560T), T2504 (C2530A)
7	Кровь из катетера	2	POS	NEG	G2576T (G2602T)
8	Отделяемое из дренажа	22	POS	NEG	C2534T (C2560T), T2504 (C2530A)
9	Кровь из катетера	2	POS	NEG	G2576T (G2602T)
10	Кровь из катетера	2	POS	NEG	G2576T (G2602T)

Примечание: MLST — мультилокусное секвенирование-типирование; POS — положительный; NEG — отрицательный

Инфекции в онкологии

создают штаммы, резистентные к антибиотикам резерва (Car-R, карбапенем-резистентные грамотрицательные микроорганизмы) [15–18].

В настоящее время важнейшую роль играет определение механизмов резистентности основных микроорганизмов к антибиотикам, на основании которых планируется патоген-ориентированная терапия, как правило, включающая комбинации антимикробных препаратов [19–20].

Основными механизмами резистентности грамотрицательных возбудителей к карбапенемам являются продукция ферментов, гидролизующих карбапенемы (для каждого вида микроорганизма характерны «свои», наиболее часто встречающиеся виды этих ферментов); нарушение функции белков-поринов и гиперфункция эффлюксных систем [21–23]. Последние два механизма приводят к нарушению проникновения и/или повышению выведения антибиотика из микробной клетки. Важнейшую роль играет сочетание и синергидная природа различных механизмов резистентности.

В 2018 г. на ограниченном материале (14 штаммов *K. pneumoniae* и 15 штаммов *A. baumannii*), выделенных от

онкологических больных, находившихся в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», у которых в послеоперационном периоде развились тяжелые госпитальные пневмонии и которые находились в ОРИТ, методом ПЦР были определены преимущественные механизмы резистентности. Исследование проводилось совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск, Московская область).

Анализ штаммов *K. pneumoniae* показал, что все исследованные штаммы (100%) обладали генами продукции бета-лактамаз (bla) SHV, CTX-M, а 92,9% штаммов также обладали генами bla TEM, что клинически проявлялось в виде резистентности к пенициллинам и цефалоспорином.

Что касается резистентности к карбапенемам, то все изученные штаммы имели гены, обуславливающие продукцию карбапенемаз OXA-48, а 2 штамма (28,6%) имели гены, отвечающие за продукцию металло-бета-лактамаз NDM. Также в этом исследовании было обнаружено нарушение механизма проникновения карбапенемов в микробную клетку за счет нарушения/потери поринового белка OmpK36. Изученный регулятор эффлюксного насоса AdeR задействован не был (табл. 4) (Григорьевская З.В., неопубликованные данные).

Таблица 4. Механизмы резистентности *K. pneumoniae*, выделенных от больных в 2018 году в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск, МО)

Вид микроорганизма	Гены бета-лактамаз					Проницаемость, Omp
	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	NDM	
<i>K. pneumoniae</i>	–	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	NDM	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	NDM	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36
<i>K. pneumoniae</i>	TEM	SHV	CTX-M	OXA-48	–	OmpK36

TEM, SHV, CTX-M — бета-лактамазы расширенного спектра действия;

OXA-48 — карбапенемаза класса D;

NDM — карбапенемаза класса B (металло-бета-лактамаза);

Omp — пориновые белки.

Таблица 5. Механизмы резистентности *A. baumannii*, выделенных от больных в 2018 году в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ (совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск, МО)

Вид микроорганизма	Карбапенемазы		Проницаемость	
	OXA-23	OXA-51	AdeR	Omp
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA
<i>A. baumannii</i>	OXA-23	OXA-51	AdeR	OmpA

OXA-23 и OXA-51 — карбапенемазы класса D;

AdeR — регулятор эффлюксного насоса;

Omp — пориновые белки

В том же исследовании совместно с ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболensk, МО) было изучено 15 штаммов *A. baumannii*, выделенных от больных с тяжелой госпитальной пневмонией, которые находились в ОРИТ (табл. 5).

Исследование показало, что все изученные штаммы *A. baumannii* имели гены, обуславливающие продукцию карбапенемаз OXA-23 и OXA-51, а 2 штамма (28,6%) имели гены, отвечающие за продукцию металло-бета-лактамаз NDM. Также в этом исследовании было обнаружено нарушение механизма проникновения карбапенемов в микробную клетку за счет изменения поринового белка OmpA и активность эффлюксного насоса AdeR (табл. 5) (Григорьевская З.В., неопубликованные данные).

Полученные данные позволили выявить присутствие нескольких основных механизмов резистентности у двух важнейших грамотрицательных микроорганизмов (*K. pneumoniae* и *A. baumannii*), однако количество исследованных микроорганизмов было невелико и не давало возможности оценить распространенность подобных штаммов в клинике.

В связи с этим микробиологической лабораторией «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ было проведено исследование изолятов *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, выделенных в течение 9 месяцев 2019 года (n=85, 113 и 39, соответственно) [24]. Микроорганизмы от каждого пациента учитывались только один раз, повторное выделение тех же возбудителей с той же степенью резистентности считалось дубликатом и не учитывалось.

Целью исследования являлось изучение преобладающих механизмов резистентности и частота их регистрации у вышеперечисленных микроорганизмов.

Идентификацию возбудителей проводили с использованием масс-спектрометра MS Maldi-ToF (Bruker, Germany). Чувствительность к антибиотикам определяли с помощью автоматического анализатора Vitek-2 (BioMerieux, Франция). Использовали Advanced Expert System (AES) TM с набором параметров Global European — based Phenotypic. Чувствительность к карбапенемам вручную была приведена в соответствие с EUCAST Breakpoints, v. 9.0 (2019).

В результате исследования были получены следующие данные. Карбапенем-резистентными (Car-R) были 34/85

(40,0%) изолятов *P. aeruginosa*. Среди 34 Car-R изолятов *P. aeruginosa* МПК к имипенему либо меропенему составляла 8 мкг/мл в 6 из 34 (17,6%) случаев, ≥ 16 мкг/мл — в 28/34 (82,4%) случаев.

В 24 из 34 (70,6%) случаев была выявлена продукция карбапенемаз (без уточнения типа, VITEK-2). Во всех этих случаях (100%) продукция карбапенемаз сопровождалась механизмом нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку, как правило, в сочетании с продукцией бета-лактамаз расширенного действия (БЛРС) или цефалоспориноз.

Кроме того, в оставшихся 10 из 34 случаев (29,4%) наблюдали только механизм нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку. То есть количество резистентных к карбапенемам *P. aeruginosa* составило 100% [24].

Среди проанализированных штаммов *Klebsiella pneumoniae* карбапенем-резистентными были 35/113 (31,0%) изолятов. Из 35 Car-R изолятов *K. pneumoniae* МПК к имипенему либо меропенему составляла: 8 мкг/мл в 13 из 35 (37,1%) случаев, ≥ 16 мкг/мл — в 22/35 (62,9%) случаев. В 35 (100%) случаях наблюдалась продукция карбапенемаз (без уточнения типа, VITEK-2).

В значительном проценте случаев наблюдали сопутствующую продукцию БЛРС и гиперэкспрессию цефалоспориноз (AmpC). В 32 из 35 (91,4%) случаев продукция карбапенемаз сопровождалась механизмом нарушения проникновения карбапенемов в микробную клетку.

Что касается *A. baumannii*, то карбапенем-резистентными были 39/39 (100%) изолятов *A. baumannii*. Среди 39 Car-R изолятов *K. pneumoniae* МПК к имипенему либо меропенему составляла: 8 мкг/мл в 2 из 39 (5,1%) случаев, ≥ 16 мкг/мл — в 37/39 (94,9%) случаев. В 39 (100%) случаев наблюдали продукцию карбапенемаз (без уточнения типа, VITEK-2). Данных о том, что выделенные штаммы имели механизмы устойчивости, связанные с нарушением проницаемости, в данной выборке не было [24].

Таким образом, 9-месячный анализ (2019) показал, что продукция карбапенемаз изолятами *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* отмечалась в 70,6% и 100% случаев, соответственно. Продукция карбапенемаз у *A. baumannii* отмечалась в 100% случаев. Параллельно с продукцией карбапенемаз у *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* наблюдалось

Таблица 6. Результаты генотипирования штаммов с целью определения способности к продукции сериновых карбапенемаз и металло-бета-лактамаз в 2017–2018 гг. (совместно с Институтом Антимикробной химиотерапии, г. Смоленск)

Вид микроорганизма	Сериновые карбапенемазы					Металло-бета-лактамазы		
	OXA-48	KPC	OXA-23	OXA-40	OXA-58	VIM	IMP	NDM
<i>A. baumannii</i> (n=35)	NS	NS	97,1%	2,9%	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	0	0	NS	NS	NS	46,7%	0	0
<i>K. pneumoniae</i> (n=36)	88,2%	2,1%	NS	NS	NS	0	0	2,1%
<i>E. coli</i> (n=11)	9,1%	0	NS	NS	NS	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=5)	0	0	NS	NS	NS	0	0	2/5

NS — определение нецелесообразно.

Инфекции в онкологии

нарушение проникновения карбапенемов в микробную клетку в 100% и 91,4% случаев, соответственно.

Сочетание продукции карбапенемаз с нарушением проницаемости делает нецелесообразным использование высоких доз и продолжительных инфузий карбапенемов, а требует лечения с использованием новейших ингибитор-защищенных цефалоспоринов.

Важнейшее значение для определения подходов к лечению инфекционных осложнений, обусловленных карбапенем-резистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, имеет определение типа карбапенемаз методом ПЦР, что было выполнено нами в совместном исследовании с НИИ антимикробной терапии (г. Смоленск).

Результаты оценки всего пула микроорганизмов, исследованных в 2017–2018 гг. молекулярно-генетическим методом, представлены в табл. 6.

Согласно данным исследования, которое проходило в рамках международного проекта MARAPHON, распространенные в клинике «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» штаммы *A. baumannii* в 97,1% случаев имели ген резистентности blaOXA23 и в 2,9% — ген резистентности blaOXA40 и продуцировали соответствующие карбапенемазы. Штаммы *K. pneumoniae* характеризовались наличием генов и продукцией сериновых карбапенемаз OXA-48 в 88,2% и KPC — 2,1% случаев. Кроме того, *K. pneumoniae* продуцировали металло-бета-лактамазы NDM (2,1%). Синегнойные палочки являлись продуцентами металло-бета-лактамаз типа VIM [25–27].

Данная информация имеет крайнюю степень важности, так как в зависимости от типа карбапенемаз пациенту может быть выбрана оптимальная комбинация антимикробных препаратов [27–30].

Кроме того, вышеуказанное исследование показало, что у 9,1% кишечных палочек обнаружена способность к продукции карбапенемазы OXA-48, а у 2 из 5 штаммов *Enterobacter cloacae* — к продукции металло-бета-лактамаз типа NDM [31].

КАКОВЫ ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ?

Как уже было сказано выше, таксономическая структура выделенных микроорганизмов меняется год от года. Мы являемся свидетелями того, что *A. baumannii* оставляет свои позиции в качестве одного из главных нозокомиальных возбудителей инфекции. В структуре возбудителей увеличивается количество грамположительных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 1).

Косвенно о возможности появления новых резистентных возбудителей говорит увеличение разнообразия выделяемых микроорганизмов в последние пару лет. Так, в 2018 году было выделено 55 видов, а в 2020 году — 143 вида аэробных микроорганизмов. Это также может при-

водить к снижению доли основных микроорганизмов при анализе таксономической структуры, что может ошибочно быть принято за их уменьшение.

Среди энтеробактерий не может не настораживать появление *Enterobacter cloacae* в числе первого десятка наиболее часто выделяемых микроорганизмов, доля которого в 2019 и 2020 гг. составила 4,5% и 4,9%, соответственно. Особенно тревожно, что у ряда штаммов *E. cloacae* выявлена способность к продукции металло-бета-лактамаз (табл. 6). Кроме того, этот вид грамотрицательных палочек способен продуцировать и сериновые карбапенемазы.

Еще одним потенциально серьезным возбудителем могут стать *E. coli*. Уже сейчас периодически встречаются мульти- и экстремально-резистентные штаммы кишечной палочки. Скорее всего, спектр продуцируемых ими карбапенемаз будет таким же, как у *K. pneumoniae*.

Также возможно появление мульти- и панрезистентных *Proteus spp.* В настоящее время, это крайне редкие возбудители, однако они обладают природной низкой чувствительностью к тигециклину и полимиксинам, что еще больше сужает спектр антибиотиков, которые могут быть назначены для лечения инфекций, обусловленных мультирезистентными карбапенем-резистентными штаммами *Proteus spp.*

Успешная борьба с *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* может привести к появлению и распространению редко встречающихся неферментирующих грамотрицательных палочек: *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Elizabethkingia spp.* и др. Особенности этих микроорганизмов является высокая природная резистентность и необычный спектр чувствительности к антибиотикам. Так, в отношении *B. cepacia*, как и в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*, может проявлять активность триметоприм-сульфаметоксазол, а в отношении грамотрицательных палочек *A. xylosoxidans* и *Elizabethkingia spp.* активны антибиотики, как правило, эффективные при лечении грамположительных инфекций (ванкомицин, рифампицин).

Каковы бы не были новые бактериальные возбудители госпитальных инфекций, только своевременная диагностика и меры инфекционного контроля позволят предотвратить их распространение и оказать эффективную помощь пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А., Гельфанд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Инфекции в хирургии. — 2014. — № 4 (12). — С. 24–36.
2. Григорьевская, З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике / З.В. Григорьевская // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2013. — Т. 24. — №. 3–4. — с. 46–49.
3. Spellberg, B. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases

- Society of America [Текст] / Spellberg, B, Guidos R, Gilbert D // Clin Infect Dis.— 2008. —46.— С. 155–64.
4. Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Винникова В.Д. Анализ инфекционных осложнений у онкологических больных в 2014–2016 гг. // Сибирский онкологический журнал.— 2019.— Т. 18, № 4.— С. 43–49.
 5. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н.С., Шильникова И. И., Терещенко И. В., Григорьевский Е. Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности / З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.С. Багирова, И.И. Шильникова, И.В. Терещенко, Е.Д. Григорьевский, Н.В. Дмитриева // Сибирский Онкологический Журнал.— 2017.— VOL. 16 (1).— С. 91–97.
 6. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Шильникова И.И., Варлан Г.В., Терещенко И.В. Послеоперационные инфекции у онкологических больных. // «Злокачественные опухоли», №4, спецвыпуск 1–2016 (21), с. 48–53
 7. Дмитриева, Н.В. Нозокомиальные инфекции: проблема нарастающей резистентности микроорганизмов [Текст] / Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Кулаза Е.В. // В книге Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Под ред. Дмитриевой, Петуховой, Громовой, Москва.—2018.— С. 93–134, 416 стр., тираж 500 экз., ISBN 978–5–903018–55–0.
 8. Агинова, В.В., Дмитриева, Н.В., Григорьевская, З.В., Петухова, И.Н., Багирова, Н.С., Терещенко, И.В., Ключникова, И.А. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных / В.В. Агинова, Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.С. Багирова, И.В. Терещенко, И.А. Ключникова // Сибирский Онкологический Журнал.— 2017.— Т 16.— № 5.— с. 12–17.
 9. Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Ключникова И.А., Дмитриева Н.В., Терещенко И.В. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей нозокомиальной пневмонии у онкологических больных // Лабораторная служба.— 2019.— Т. 8, №1.— С. 73–80.
 10. Aginova, V. Strategy for treatment of nosocomial infections, caused by Enterococcus spp. (Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis) in cancer patients [Текст] / Aginova V, Petukhova I, Dmitrieva N, Grigoryevskaya Z // Материалы 29-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 21 апреля 2018 г., Мадрид, Испания, Абстракт 2442
 11. Petukhova I., Dmitrieva N., Sidorenko S., Gostev V., Bagirova N., Tereshenko I., Aginova V., Grigoryevskaya Z. Phenotypic and genotypic resistance of coagulase-negative staphylococci, isolated from hospitalised cancer patients, to oxazolidinones, and some other anti-Gram-positive antimicrobials. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.— Amsterdam, Netherlands, 2019. PO2832 (in English).
 12. Bagirova, N. Resistance to linezolid of Staphylococcus spp. strains, isolated from blood of cancer patients [Текст] / Bagirova N, Dmitrieva N, Petukhova I., Sydorenko S, Gostev V. // Материалы 29-th ECCMID, 21 апреля 2018 г., Мадрид, Испания, Абстракт 2039
 13. LaMarre, J. The Genetic Environment of the cfr Gene and the Presence of Other Mechanisms Account for the Very High Linezolid Resistance of Staphylococcus epidermidis Isolate 426–3147L [Текст] / Jacqueline LaMarre, Rodrigo E. Mendes, Teresa Szal, Stefan Schwarz, Ronald N. Jones, Alexander S. Mankin // Antimicrob. Agents Chemother.— 2013.— 57 (3).— С. 1173.
 14. Tewhey, R. Mechanisms of Linezolid Resistance among Coagulase-Negative Staphylococcus Determined by Whole-Genome Sequencing [Текст] / Ryan Tewhey, Bing Gu, Theodoros Kelesidis // mBio.— 2014.— 5 (3).— С. 894–14.
 15. Сидоренко, С.В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С.В. Сидоренко, В.И. Тишков // Успехи биологической химии. 2004. № 44. С. 263–306.
 16. Toye, B. Carbapenem resistance in Canada / Toye B, Krajden S, Fuksa M, Low DE, Pillai DR [Текст] // CMAJ.— 2009.— 180.— С. 1225–1226.
 17. Guh, AY. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012–2013 [Текст] / Guh, AY, Bulens SN, Mu Y // JAMA.— 2015.— 314 (14).— С. 1479–1487.
 18. Sekirov, I. Epidemiologic and genotypic review of carbapenemase-producing organisms in British Columbia, Canada, between 2008 and 2014 [Текст] / Sekirov, I, Croxson MA, Ng C, Azana R, Chang Y, Mataseje L, Boyd D, Mangat C, Mack B, Tadros M, Brodtkin E, Kibsey P, Stefanovic A, Champagne S, Mulvey MR, Hoang LMN // J Clin Microbiol.— 2016.— 54.— С. 317–327.
 19. Петухова, И.Н. Антимикробная терапия сепсиса: основные подходы к эмпирической и целенаправленной терапии [Текст] / Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В. // В книге Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Под ред. Дмитриевой, Петуховой, Громовой, Москва.—2018.— С. 161–202, 416 стр., тираж 500 экз., ISBN 978–5–903018–55–0.
 20. Grigoryevskaya, Z. Strategy for the treatment of infections, caused by extreme-drugresistant (XDR) strains of Pseudomonas aeruginosa in cancer patients [Текст] / Grigoryevskaya Z Dmitrieva N, Petukhova I, Aginova V, Kulaga E, Dmitrieva A // Материалы 29-th ECCMID, 21 апреля 2018 г., Мадрид, Испания, Абстракт 2393
 21. Tzouveleakis, LS. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions [Текст] // Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Clin Microbiol Rev.— 2012.— 25.— С. 682–707.
 22. Nordmann P., Naas T., Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae // Emerging infectious diseases — 2011.— Vol. 17, No. 10. P. 1791–1798.
 23. Kaase, M. Carbapenemases in gram-negative bacteria: Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres [Текст] / M. Kaase // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.— 2012.— 55 (11–12).— P. 1401–1404.
 24. Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Распространенность карбапенем-резистентных нозокомиальных штаммов в онкологической клинике // Лабораторная служба 2020, Т. 9, № 1, стр. 51–52.
 25. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Григорьевская З.В., Агинова В.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Карба-

Инфекции в онкологии

- пенем-резистентная *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая ОХА-48, в Национальном медицинском научно-исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина (Российская Федерация). Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии, Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Тезисы // Проблемы медицинской микологии. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 114.
26. Терещенко О., Винникова В., Григорьевская З. В., Эйдельштейн М. В., Петухова И. Н., Терещенко И. В., Багирова Н. С., Агинова В. В., Дьякова С. А., Дмитриева Н. В. Металло-β-лактамазы / карбапенемазы, продуцируемые штаммами *Pseudomonas aeruginosa* в условиях стационара НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии, Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Тезисы // Проблемы медицинской микологии. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 137.
 27. Дмитриева Н. В., Эйдельштейн М. В., Агинова В. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Терещенко И. В., Багирова Н. С., Дьякова С. А., Калинин Т. А., Дмитриева А. И., Шек Е. А., Скленова Е. Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. — 2019. — Т. 18, № 3. — С. 26–33.
 28. Терещенко И. В., Дмитриева Н. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Винникова В. Влияние инфекций, вызванных полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, на течение послеоперационного периода в онкологическом стационаре. XXI Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, 22–24 мая, Москва. Тезисы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т. 21. — Приложение 1. — С. 62.
 29. Дмитриева Н. В., Эйдельштейн М. В., Агинова В. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Кулага Е. В., Ключникова И. А., Соколова Е. Н., Шек Е. А., Скленова Е. Ю. Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в онкологической клинике // Сибирский онкологический журнал. — 2019. — Т. 18, № 2. — С. 28–34.
 30. Дмитриева Н. В., Агинова В. В., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., Дмитриева А. И., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Хмаладзе Е. Н. Нозокомиальные инфекции, вызванные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в онкологической клинике // Сибирский онкологический журнал. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 36–42.
 31. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Эйдельштейн М. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В., Агинова В. В., Шек Е. А., Скленова Е. Ю., Дмитриева Н. В. Энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазы / металло-β-лактамазы и вызывающие инфекции у онкологических больных. Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии, Российско-Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии (XXII Кашкинские чтения), Тезисы // Проблемы медицинской микологии. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 60.