Клин. онкогематол. 2015; 8(2): 191–200

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ИНФЕКЦИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Klin. Onkogematol. 2015; 8(2): 191–200

ONCO clinical HEMATOLOGY

INFECTIONS IN ONCOHEMATOLOGY

Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных

Н.С. Багирова

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. В онкогематологии инфекции являются одной из основных причин летальности. Меняющиеся эпидемиологические закономерности отражают не только появление новых возбудителей инфекций кровотока, но и рост резистентности патогенов к противомикробным препаратам. Очень важно проводить постоянный мониторинг таксономической структуры возбудителей инфекций кровотока и их резистентности к антимикробным препаратам в целях адекватной и своевременной терапии тяжелых инфекций. Цель — анализ таксономической структуры возбудителей, выделенных при диагностике бактериемии у взрослых онкогематологических больных с использованием современных приборов, и эффективности терапии тяжелых инфекций.

Методы. Проведено микробиологическое исследование образцов крови онкогематологических больных при подозрении на сепсис и другие тяжелые инфекции за период с 2005 по 2013 г. Диагностику бактериемии проводили с использованием геманализаторов-инкубаторов Bactec FX400 (Becton Dickinson, США) и Bact/Alert (BioMerieux, Франция), идентификацию штаммов — с использованием масс-спектрометра MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность к антимикробным препаратам определяли на автоматическом анализаторе Microscan Walk Away 40/96+ (Siemens, Германия) и Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Представлены сравнительные данные зарубежных исследователей.

Результаты. Было получено 3794 гемокультуры, из которых в 600 (15,8 %) случаях отмечен рост. Только 210 (53,6 %) из 392 штаммов были расценены как возбудители истинной бактериемии. Статистически значимых различий в частоте выделения грамположительных кокков (47,6 %) и грамотрицательных палочек (39,5 %) не выявлено. Грибы регистрировались статистически значимо реже грамположительных кокков и грамотрицательных палочек (9 %; $p < 0,0001$). Прочие микроорганизмы составили 3,8 %.

Заключение. Терапия и профилактика инфекционных осложнений у онкогематологических больных сопровождаются развитием нарастающей резистентности возбудителей к антибиотикам. Изменения в таксономической структуре возбудителей инфекций кровотока необходимо учитывать при назначении эмпирической и этиотропной терапии.

Taxonomic Structure and Antibiotic Resistance of Bloodstream Infection Pathogens in Oncohematological Patients

N.S. Bagirova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

Background & Aims. In oncohematology, infections are one of main causes of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies. Changing epidemiological patterns of infections in patients with hematological malignancies are characterized not only by the appearance of new pathogens of bloodstream infections, but also by the growth of pathogens resistant to antimicrobial drugs. It is important to conduct constant monitoring of taxonomic structure of bloodstream infections pathogens and their antimicrobial resistance in order to ensure adequate and timely treatment of severe infections. The aim of the study is the following: analysis of the taxonomic structure of pathogens isolated while diagnosing bacteremia in adult cancer patients using modern devices taking into account efficacy of the therapy of severe infections.

Methods. A microbiological study of blood samples of adult patients with hematological malignancies was carried out over the period from 2005 till 2013, if sepsis and other severe infections were suspected. Bacteremia was diagnosed using hematological analyzer/incubator Bactec FX400 (Becton Dickinson, USA) and Bact/Alert (BioMerieux, France), identification of strains was done using mass-spectrometer MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany). Antimicrobial susceptibility was determined using automatic analyzers Microscan Walk Away 40/96+ (Siemens, Germany) and Vitek 2 (BioMerieux, France). Comparative data of foreign researchers are presented.

Results. 3794 blood cultures were obtained, 600 of which (15.8 %) demonstrated growth. Of 392 strains, only 210 (53.6 %) strains were considered true causative agents of bacteremia. No statistically significant differences in the frequency of isolation of Gram-positive cocci (47.6 %) and Gram-negative rods (39.5 %) were found. Fungi were significantly less common than Gram-positive cocci and Gram-negative rods (9 %; $p < 0.0001$). Other microorganisms constituted 3.8 %.

Conclusion. Therapy and prevention of infectious complications in adult patients with hematological malignancies are accompanied by development of growing antibiotic resistance of pathogens. Changes in taxonomic structure of pathogens of bloodstream infections should be taken into account when prescribing the empirical and etiotropic treatment.

© 2015 практическая медицина

Ключевые слова: инфекции, рак, инфекции кровотока, бактериемия, антимикробная резистентность, онкогематологические заболевания, антимикробная терапия.

Keywords: infections, cancer, bloodstream infections, bacteriemia, antimicrobial resistance, oncohematological disorders, antimicrobial therapy.

Получено: 12 января 2015 г.
Принято в печать: 30 января 2015 г.

Received: January 12, 2015
Accepted: January 30, 2015

Для переписки: Наталия Сергеевна Багирова, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-18-60; e-mail: nbagirova@mail.ru

For correspondence: Nataliya Sergeevna Bagirova, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-18-60; e-mail: nbagirova@mail.ru

Для цитирования: Багирова Н.С. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных. Клин. онкогематол. 2015; 8(2): 191–200.

For citation: Bagirova N.S. Taxonomic Structure and Antibiotic Resistance of Bloodstream Infection Pathogens in Oncohematological Patients. *Klin. Onkogematol*. 2015; 8(2): 191–200 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в Европе регистрируют более 4 млн лиц с нозокомиальными инфекциями, из которых 37 000 (0,9 %) умирают непосредственно от инфекций [1]. В недавнем многоцентровом ретроспективном исследовании было показано, что более 80 % случаев инфекций кровотока являются нозокомиальной инфекцией [2, 3]. Бактериемия и сепсис связаны с высоким уровнем летальности, дополнительными расходами на госпитализированных больных, более длительным пребыванием пациентов в стационаре. Антимикробную терапию рекомендуется начинать в течение часа от времени появления симптомов и признаков тяжелого сепсиса и септического шока [4]. Посев крови (диагностика бактериемии) в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики инфекций кровотока, которая основана на обнаружении жизнеспособных микроорганизмов в исследуемом образце крови. Точная идентификация микроорганизмов, выделенных из крови, определение источника инфекции занимают центральное место в оптимальном ведении инфекций кровотока. Посев крови дает возможность определить спектр возбудителей инфекций кровотока и чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, что пока не позволяет сделать ни один другой современный метод диагностики бактериемии. Таксономическая структура патогенов зависит от профиля стационара и принятых стандартов терапии основного заболевания и инфекционных осложнений в каждом конкретном лечебном учреждении. Создание собственной базы данных по таксономической структуре возбудителей инфекционных осложнений и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам является необходимым условием качественной эмпирической терапии, а также профилактики тяжелых инфекций в конкретном стационаре. Показано, что неадекватная и несвоевременная антимикробная терапия является независимым фактором риска летальности больных с угрожающими жизни инфекциями. **Каждый час задержки лечения в течение последующих 6 ч от времени развития гипотензии при сепсисе увеличивает летальность пациентов на 7,6 % [5].**

Информация о заболеваемости, факторах риска и клинических данных при бактериемиях, обусловленных резистентными к антибиотикам грамотрицательными возбудителями, разноречива и недостаточна. Только немногие результаты одноцентровых исследований были опубликованы в последние годы, а реальные эпидемиологические последствия таких инфекций изучены мало. В проспективном исследовании в Испании (Центр рака), которое проведено в 2006–2009 гг., около 50 % бактериемий были обусловлены грамотрицательными палочками и 14 % из них — это штаммы с множественной лекарственной резистентностью (МЛР). Наиболее частым механизмом устойчивости была продукция β-лактамаз расширенного действия (БЛРС), составившая 45 %, в основном *E. coli*. Пациенты с бактериемией, обусловленной грамотрицательными палочками с МЛР, чаще получали неадекватную начальную терапию антибиотиками (69 *vs* 9 %; $p < 0{,}001$). Высокий уровень резистентных грамотрицательных палочек зарегистрирован у онкогематологических больных в Италии: штаммы *E. coli*, продуцирующие БЛРС и резистентные к фторхинолонам, составили 41,9 и 62,9 % соответственно. Многофакторный анализ позволил определить значимые прогностические факторы летальности: неправильная первоначальная антибактериальная терапия, инфекции, вызванные БЛРС-продуцирующими штаммами, и длительная нейтропения. Проспективное исследование инфекций в 9 итальянских центрах у взрослых онкогематологических больных в 2009 г. показало, что при синегнойной бактериемии регистрировался 71 % штаммов с МЛР. Частота резистентности к карбапенемам (имипенем и меропенем), антисинегнойным цефалоспоринам (цефтазидим и цефепим), амикацину и ципрофлоксацину были 60, 42, 50 и 66 % соответственно. Оказалось, что первоначальная неадекватная антибактериальная терапия как независимый фактор связана с летальностью ($p = 0{,}006$) [6].

Цель исследования — определить таксономическую структуру истинных возбудителей при бактериемии у взрослых онкогематологических больных, анализ резистентности основных возбудителей к антимикробным препаратам широкого спектра действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Флаконы с образцами крови инкубировали в автоматизированной системе длительного мониторинга Bactec FX 400 (Becton Dickinson, США) и Bact/Alert 3D (BioMerieux, Франция) в течение 7 дней. Стандартно использовали по 2 флакона (аэробный и анаэробный, в

соответствии с видом прибора) на один образец крови. Работа с гемокультурами проводилась согласно рекомендациям IDSA (Американское общество инфекционных заболеваний) [7] с учетом собственного опыта работы. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия) с постоянно обновляющейся общей базой данных, включающей более 5000 микроорганизмов, в т. ч. дрожжевые и плесневые грибы. Идентификация проводилась в соответствии с инструкцией производителей прибора. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов Microscan Walk Away 40/96+ Plus (Siemens, Германия) и Vitek 2 (BioMerieux, Франция). В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» определены **критерии оценки клинической значимости** результатов диагностики бактериемии [8–10], которыми мы руководствуемся с 1997 г. для разделения эпизодов истинной и ложной бактериемии. При сравнительном клинико-микробиологическом анализе все эпизоды бактериемии разделены на две группы: значимые и незначимые.

Значимые эпизоды: а) эпизод бактериемии, обусловленный *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.* и другими представителями семейства *Enterobacteriaceae; Staphylococcus aureus*; дрожжевыми и плесневыми грибами (за исключением *Aspergillus spp.* и *Penicillium spp.*); *Pseudomonas aeruginosa* и другими представителями группы неферментирующих грамотрицательных палочек; *Streptococcus spp.*, за исключением группы *viridans*; б) эпизод бактериемии, обусловленный коагулазонегативными стафилококками (КНС), *Streptococcus* группы «*viridans*», споровой грамположительной аэробной палочкой рода *Bacillus* (кроме *Bacillus antracis*), грамположительными кокками рода *Micrococcus*, грибами родов *Aspergillus, Penicillium* и прочими микроорганизмами, которые условно можно назвать вероятными контаминантами, поскольку они обычно являются нормальной микрофлорой открытых биотопов человека (кожа, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, ЖКТ и др.) или нормальной микрофлорой окружающей среды. Для правильной интерпретации результатов микробиологического исследования, когда получен рост микроорганизмов-контаминантов, необходим многократный посев крови, хотя бы 2 раза в течение суток при каждом эпизоде лихорадки. Если рост такого микроорганизма получен не менее чем в двух образцах крови в течение суток, вероятность того, что микроорганизм может быть возбудителем из очага инфекции, а не следствием контаминации, возрастает.

Незначимые эпизоды (вероятная псевдобактериемия). Обычно посев одного и того же образца крови (из одного шприца) проводится одновременно в 2 или 3 флакона с питательной средой. Учитывая это, незначимыми будут считаться следующие ситуации: а) рост микроорганизмов получен только в одном из нескольких флаконов, наиболее вероятно, что это следствие контаминации при внесении крови во флакон; б) рост микроорганизмов получен после длительного срока инкубации (> 3–5 дней), так называемый отсроченный рост, наиболее вероятно, что это следствие контаминации (либо колонизации катетера); в) получен рост различных микроорганизмов во флаконах с одним и тем же образцом крови, наиболее вероятно, что это следствие контаминации при инокуляции крови во флакон и/или при манипуляциях с флаконами при высеве в лаборатории; г) однократный в течение суток рост микроорганизмов-контаминантов: только одна положительная гемокультура из серии исследованных образцов в течение суток при каждом эпизоде лихорадки чаще всего есть следствие либо колонизации внутрисосудистого катетера, либо контаминации крови при посеве. В таких случаях оценить результат крайне сложно и высока вероятность ошибки.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Инфекция кровотока — часто используется как взаимозаменяемый с термином «бактериемия». Тем не менее эти термины не являются синонимами, у них есть два важных отличия. Во-первых, термин «инфекция кровотока» является более полным, т. к. он включает в себя как бактериальную, так и грибковую этиологию. Во-вторых, под инфекциями кровотока подразумевается, что положительный посев крови связан с клиническими признаками и симптомами инфекции. Следует отметить, что значительная часть случаев бактериемии представляет собой транзиторную бактериемию вследствие инвазивных манипуляций [11].

Сепсис — клиническое понятие. Это не определенное заболевание или диагноз, а синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию [12].

Бактериемия/фунгемия — микробиологическое понятие, подтверждение присутствия микроорганизмов в исследуемом образце крови при его посеве, важнейшая предпосылка для развития сепсиса в случае истинной бактериемии [12].

Гемокультура — это образец крови определенного объема, инокулированный (внесенный) в один или несколько флаконов с питательной средой в целях диагностики бактериемии [8–10].

Положительная гемокультура — получен рост микроорганизма во флаконе с питательной средой [8–10].

Отрицательная гемокультура — отсутствие роста в течение 5–7 дней инкубирования гемокультуры [8–10].

Контаминация — загрязнение образца крови при несоблюдении медицинским персоналом правил асептики и антисептики при заборе крови у больного, а также при работе с гемокультурами в лаборатории. Вследствие этого в исследуемый образец крови попадает микроорганизм, который в реальной ситуации не присутствовал в кровеносном русле в момент посева крови, но может быть нормальным «обитателем» кожи, слизистых оболочек больного или медперсонала, обитать в окружающей среде (воздух, вода, почва, поверхности помещения), колонизировать поверхности внутрисосудистого катетера [11]. Эпизоды псевдобактериемии обусловлены контаминацией либо колонизацией внутрисосудистого катетера.

Фебрильная лихорадка — определяется как однократное измерение температуры в полости рта с показателем более 38,3 °С либо показатель температуры более 38,0 °С, сохраняющийся не менее 1 ч. Измерение температуры в подмышечной впадине не рекомендуется, т. к. этот показатель не может точно отражать внутреннюю температуру тела. Измерение ректальной температуры (и ректальные исследования) следует избегать в период ней-

Таблица 1. Фебрильная нейтропения при эпизодах бактериемии у взрослых онкогематологических больных

Основное заболевание	Эпизоды бактериемии, %	Эпизоды бактериемии при фебрильной нейтропении, %
Острые миелоидные лейкозы	59	98,3
Острый лимфобластный лейкоз	27	96,3
Хронический лимфолейкоз	5	40,0
Лимфома Ходжкина	23	69,6
Неходжкинские лимфомы	63	72,7
Множественная миелома	33	80,5
Всего, *n* (%)	210 (100)	170 (81)

тропении, чтобы предотвратить колонизацию кишечной микрофлорой, обитающей на поверхности близлежащих участков слизистой оболочки и кожи [13].

Нейтропения — определяется как состояние, когда абсолютное число нейтрофилов (АЧН) менее 500 клеток/мкл или если ожидается снижение АЧН < 500 клеток/мкл в течение последующих 48 ч. Термин «глубокая нейтропения» иногда используется для описания нейтропении, при которой АЧН < 100 клеток/мкл; для подтверждения такой степени нейтропении требуется ручной метод подсчета форменных элементов в мазке крови. Термин «функциональная нейтропения» относится к пациентам, гематологические показатели которых обусловлены дефектами (нарушение фагоцитоза возбудителей) циркулирующих нейтрофилов. Эти больные также относятся к группе повышенного риска инфицирования, несмотря на «нормальное» число нейтрофилов [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего с января 2005 г. по декабрь 2013 г. было получено 3794 гемокультуры, из которых в 600 (15,8 %) случаях был выявлен рост. Положительные гемокультуры получены от 144 больных (табл. 1), и, что очень важно, в 81 % наблюдений — при фебрильной нейтропении.

Эпизоды бактериемии у одного и того же больного с идентичным возбудителем в течение недели учитывали как один эпизод. В результате анализа всех эпизодов бактериемии из 392 штаммов только 210 (53,6 %) были учтены как возбудители истинной бактериемии, таксономическая структура которых представлена в табл. 2.

Статистически значимых различий в частоте выделения грамположительных кокков (47,6 %) и грамотрицательных палочек (39,5 %) не выявлено. Грибы регистрировались статистически значимо реже грамположительных кокков и грамотрицательных палочек (9 %; $p < 0{,}0001$). Прочие микроорганизмы составили 3,8 %.

Группа КНС в течение многих лет остается наиболее частой (22,9 %) среди возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Группу КНС составили четыре вида: *S. epidermidis* (15,7 %), *S. haemolyticus* (4,3 %), *S. hominis* (1,4 %) и *S. lugdunensis* (0,5 %). На долю *S. aureus* приходится 8,1 % всех возбудителей. Группа стрептококков представлена *Str. mitis* (1,9 %), *Str. anginosus* и *Str. pneumoniae* (по 0,5 % каждый вид). Энтерококковая бактериемия обусловлена тремя видами: *E. faecalis* (2,9 %), *E. faecium* (9,0 %), *E. durans* (1,9 %).

Грамотрицательные палочки составили значительную долю возбудителей инфекций кровотока, причем более половины из них — это энтеробактерии (56,6 %, 47/83). Наиболее часто регистрировались два вида энтеробактерий: *Escherichia coli* (11,9 %) и *Klebsiella pneumoniae* (7,1 %). Остальные виды энтеробактерий были выделены в единичных наблюдениях: *Enterobacter cloacae* — в 1,4 %, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans, Salmonella enteritidis, Citrobacter freundii complex* и *Serratia marcescens* — по 0,5 % каждый вид. Неферментирующие грамотрицательные палочки представлены в основном *Pseudomonas aeruginosa* (5,7 %) и *Acinetobacter baumannii* (5,2 %) — 36 (43,4 %) из 83 штаммов. В 4 (1,9 %) наблюдениях инфекции кровотока были обусловлены *Stenotrophomonas maltophilia*, в 3 (1,4 %) — *Sphingomonas paucimobilis*, в 2 (по 0,95 % каждый вид) — *Alcaligenes xylosoxidans* и *Ochrobactrum anthropi*, по 1 наблюдению (по 0,5 % каждый вид) — *Acinetobacter haemolyticus* и *Achromobacter denitrificans*. При фунгемии в основном регистрировались дрожжевые грибы рода *Candida* (*C. parapsilosis* — 3,3 %, *C. krusei* — 1,4 %, *C. al-*

Таблица 2. Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных из крови онкогематологических больных в 2005–2013 гг. при инфекциях кровотока

Микроорганизмы	Всего, *n* (%)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Грамположительные кокки	100 (47,6)	11 (36,7)	8 (44,4)	16 (47,1)	15 (46,9)	16 (59,3)	10 (52,6)	10 (52,6)	6 (40,0)	8 (50,0)
Коагулазонегативные стафилококки	48 (22,9)	5 (16,7)	3 (16,7)	6 (17,6)	7 (21,9)	8 (29,6)	5 (26,3)	6 (31,6)	3 (20,0)	5 (31,3)
Staphylococcus aureus	17 (8,1)	3 (10,3)	3 (16,7)	2 (5,9)	1 (3,1)	4 (14,8)	2 (10,5)	0	1 (6,7)	1 (6,3)
Streptococcus spp.	6 (2,9)	1 (3,3)	2 (11,1)	0	1 (3,1)	0	0	2 (10,5)	0	0
Enterococcus spp.	29 (13,8)	2 (6,7)	0	8 (2,4)	6 (8,8)	4 (14,8)	3 (15,8)	2 (10,5)	2 (13,3)	2 (12,5)
Грамотрицательные палочки	83 (39,5)	14 (46,7)	8 (44,4)	15 (44,1)	13 (40,6)	7 (25,9)	7 (36,8)	5 (26,3)	8 (53,3)	6 (37,5)
Escherichia coli	25 (11,9)	4 (13,3)	3 (16,7)	4 (1,8)	3 (9,4)	3 (11,1)	2 (10,5)	2 (10,5)	3 (20,0)	1 (6,3)
Enterobacter spp.	4 (1,9)	1 (3,3)	0	1 (2,9)	1 (3,1)	0	0	0	1 (6,7)	0
Klebsiella spp.	15 (7,1)	1 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,9)	4 (12,5)	1 (3,7)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (6,7)	2 (12,5)
Прочие энтеробактерии	3 (1,4)	0	2 (11,1)	1 (2,9)	0	0	0	0	0	0
P. aeruginosa	12 (5,7)	4 (13,3)	1 (5,6)	3 (8,8)	0	0	0	1 (5,3)	2 (13,3)	1 (6,3)
Прочие неферментирующие	24 (11,4)	4 (13,3)	1 (5,6)	5 (14,7)	5 (15,6)	3 (11,1)	2 (10,5)	1 (5,3)	1 (6,7)	2 (12,5)
Грибы	19 (9,0)	3 (10)	1 (5,6)	1 (2,9)	4 (12,5)	3 (11,1)	2 (10,5)	3 (15,8)	1 (6,7)	1 (6,3)
Candida spp.	15 (7,1)	2 (6,7)	1	1 (2,9)	4 (12,5)	1 (3,7)	1 (5,3)	3 (15,8)	1 (6,7)	1 (6,3)
Прочие дрожжевые	4 (1,9)	1 (3,3)	0	0	0	2 (7,4)	1 (5,3)	0	0	0
Прочие	8 (3,8)	2 (6,7)	1 (5,6)	2 (5,9)	0	1 (3,7)	0	1 (5,3)	0	1 (6,3)
Всего	210	30	18	34	32	27	19	19	15	16

bicans — 0,95 %, *C. sake* — 0,5 %, *C. inconspicua* — 0,5 %, *C. tropicalis* — 0,5 %). Кроме кандид в единичных случаях были выделены редкие виды дрожжевых грибов: *Cryptococcus neoformans* (0,95 %), *Trichosporon beigelii* (0,5 %), *Blastoshisomyces capitatus* (0,5 %).

Группу прочих возбудителей инфекций кровотока составили пять видов микроорганизмов: *Listeria monocytogenes* (1,4 %), *Gemella morbillorum* (0,95 %), а также *Bacillus cereus, Actinomyces israelii* и *Corynebacterium jeikeium* (по 0,5 % каждый).

Таким образом, состав возбудителей инфекций кровотока у взрослых онкогематологических больных разнообразен, но наиболее частыми возбудителями следует считать:

- *S. epidermidis* (15,7 %);
- *Escherichia coli* (11,9 %);
- *E. faecium* (9,0 %);
- *Staphylococcus aureus* (8,1 %);
- *Klebsiella pneumoniae* (7,1 %);
- *Candida spp.* (7,1 %);
- *Pseudomonas aeruginosa* (5,7 %);
- *Acinetobacter baumannii* (5,2 %).

На рис. 1 представлено сравнение данных ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и Европейской системы эпиднадзора за антимикробной резистентностью микроорганизмов (ECDC) более чем в 1500 клиниках из 33 стран по частоте выделения основных возбудителей при инфекциях кровотока [14].

При сравнении результатов ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» последних лет (2005–2013) с международными данными (ECDC) видно, что по большинству возбудителей данные различаются незначительно: КНС — 22,9 *vs* 28,0 %; *Klebsiella spp.* — 7,1 *vs* 6,5 %; *Enterococcus spp.* — 13,8 *vs* 12,5 %; *P. aeruginosa* — 5,7 *vs* 7,9 %; *Candida spp.* — 7,1 *vs* 6,3 % соответственно. Исключение составляют *S. aureus* (8,1 *vs* 11,4 % соответственно), *Acinetobacter spp.* (5,7 *vs* 2,3 %) и *E. coli* (11,9 *vs* 7,5 %). При сравнении частоты регистрации наиболее частых возбудителей, выделенных из крови взрослых онкогематологических больных ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 1997–2003 гг. [15] и в 2005–2013 гг., также нет особых различий. Исключение составляют *S. aureus* (статистически значимое снижение частоты его выделения в последние годы с 19,1 до 8,1 %; $p < 0,002$) и *Acinetobacter spp.* (увеличение с 1,6 до 5,7 %; $p < 0,05$). Следует отметить, что, несмотря на некоторое постоянство спектра «лидирующих» возбудителей при бактериемии у онкогематологических больных ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», он все же пополняется ранее никогда не регистрируемыми микроорганизмами. Этот факт можно объяснить как прогрессом в диагностике и терапии основного заболевания (введение в практику новых препаратов и более интенсивных схем противоопухолевого лечения, активное внедрение инвазивных лечебно-диагностических процедур и др.), так и совершенствованием микробиологических методов диагностики бактериемии, идентификации возбудителей, определения резистентности к антибиотикам.

По данным зарубежной литературы [6], за последние десятилетия спектр возбудителей, выделяемых из крови больных при фебрильной нейтропении, активно расширяется, меняются «лидирующие» возбудители. В 1960-е и 1970-е годы грамотрицательные палочки были преобладающей частью возбудителей опасных для жизни инфекций. В 1980-е и 1990-е годы грамположительные микроорганизмы стали более распространенными, вероятно, в связи с увеличением использования венозных катетеров и системной профилактики фторхинолонами, что способствует инвазии и колонизации ранее не регистрируемых или редко выделяемых микроорганизмов. В настоящее время КНС по-прежнему являются наиболее распространенными возбудителями при бактериемии во многих странах. Однако достаточно часто из крови стали выделяться грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (например, кишечная палочка, клебсиелла и др.), неферментирующие грамотрицательные палочки (например, *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.). В нашем исследовании прослеживаются аналогичные тенденции.

Резистентность к антибиотикам основных возбудителей инфекций кровотока, относящихся к группе грамположительных кокков, у онкогематологических больных ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» представлена в табл. 3.

Следует отметить высокий уровень резистентности КНС *in vitro* ко всем β-лактамным антибиотикам, ма-

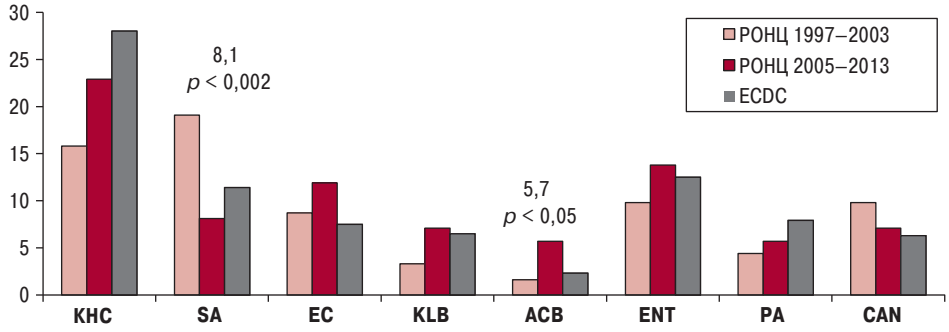

Рис. 1. Наиболее часто выделяемые микроорганизмы при инфекциях кровотока у онкогематологических больных. Данные ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в сравнении с международными
ACB — *Acinetobacter spp.*; CAN — *Candida spp.*; EC — *E. coli*; ENT — *Enterococcus spp.*; KLB — *Klebsiella spp.*; PA — *P. aeruginosa*; SA — *S. aureus*; КНС — коагулазонегативные стафилококки.

Fig. 1. Microorganisms most frequently isolated in bloodstream infections in oncohematological patients. Data of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center compared to international data
ACB — *Acinetobacter spp.*; CAN — *Candida spp.*; EC — *E. coli*; ENT — *Enterococcus spp.*; KLB — *Klebsiella spp.*; PA — *P. aeruginosa*; SA — *S. aureus*; КНС — coagulase-negative staphylococci.

Таблица 3. Резистентность к антибиотикам грамположительных кокков (данные ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»)

Антибиотик	Резистентные штаммы/все штаммы, *n/N* (%)				
	КНС	*S. aureus*	*E. faecalis*	*E. faecium*	*E. durans*
Пенициллин	48/48 (100)	13/17 (76,5)	—	—	—
Оксациллин	44/48 (91,7)	2/17 (11,8)	—	—	—
Ампициллин	48/48 (100)	13/17 (76,5)	2/6 (33,3)	19/19 (100)	4/4 (100)
Цефазолин	44/48 (91,7)	1/17 (5,9)	—	—	—
Гентамицин	26/48 (54,2)	1/17 (5,9)	2/6 (33,3)	18/19 (94,7)	4/4 (100)
Клиндамицин	28/48 (58,3)	2/17 (11,8)	—	—	—
Ванкомицин	1/48 (2,1)	0/17 (0)	0/6 (0)	5/19 (26,3)	2/4 (50)
Линезолид	0/48 (0)	0/17 (0)	0/6 (0)	2/19 (10,5)	0/4 (0)
Ципрофлоксацин	44/48 (91,7)	1/17 (5,9)	3/6 (50)	19/19 (100)	—
Левофлоксацин	38/48 (79,2)	1/17 (5,9)	6/6 (100)	19/19 (100)	4/4 (100)
Моксифлоксацин	27/48 (56,3)	1/17 (5,9)	—	—	4/4 (100)
Эритромицин	39/48 (81,3)	2/17 (11,8)	6/6 (100)	19/19 (100)	4/4 (100)
Азитромицин	39/48 (81,3)	3/17 (17,6)	6/6 (100)	19/19 (100)	4/4 (100)
Кларитромицин	38/48 (79,2)	3/17 (17,6)	6/6 (100)	19/19 (100)	4/4 (100)
Триметоприм/сульфаметоксазол	33/48 (68,8)	0/17 (0)	—	—	—
Амоксициллин/клавулановая кислота	45/48 (93,8)	1/17 (5,9)	2/6 (33,3)	16/19 (63,2)	4/4 (100)
Ампициллин/сульбактам	41/48 (85,4)	8/17 (47,1)	—	—	4/4 (100)
Рифампицин	8/48 (16,7)	0/17 (0)	—	—	—
Тетрациклин	15/48 (31,3)	2/17 (11,8)	3/6 (50)	6/19 (31,6)	2/4 (50)
Тигециклин	0/48 (0)	0/17 (0)	0/6 (0)	0/19 (0)	—
Даптомицин	0/48 (0)	0/17 (0)	0/6 (0)	0/19 (0)	—

«—» — препарат не тестировался.

кролидам и фторхинолонам. В группе КНС метициллин-резистентные штаммы регистрировались статистически значимо чаще, чем среди *S. aureus* (93,8 *vs* 5,9 %; $p < 0{,}0001$). Инфекции, обусловленные метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA), отличаются высокой летальностью. Ванкомицин, который остается основным антибиотиком при подобных инфекциях, в настоящее время не всегда эффективен в силу появления резистентности к нему в последние годы. Современные препараты (такие, как линезолид и тедизолид, даптомицин, тигециклин, цефаролин) и более новые гликопептиды (телаванцин и оритаванцин) могут заменить ванкомицин. В то же время распространение резистентности продолжается и в отношении новых препаратов. Истинная эффективность новых антибиотиков против MRSA пока изучена недостаточно [16]. Следует отметить, что по данным ECDC, наблюдается уменьшение доли MRSA во многих странах, хотя в некоторых она остается выше 25 %.

Ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE) в нашем исследовании составили 24,1 % (7 из 29), причем ни одного штамма *E. faecalis*, резистентного к ванкомицину, выявлено не было. Клинический профиль пациентов с VRE-бактериемией отличается от такового при бактериемии, обусловленной ванкомицин-чувствительными энтерококками. Установлено, что онкогематологические больные имеют высокую вероятность развития VRE-бактериемии вследствие присутствия в этой группе основных факторов риска подобных бактериемий (центральные венозные катетеры, нейтропения и аллогенная трансплантация костного мозга). В случаях бактериемии, обусловленной энтерококками, чувствительными к ванкомицину, напротив, факторами риска считаются предварительное применение метронидазола, заболевания ЖКТ и преклонный возраст пациента. Предметы больничной среды, колонизированные VRE, являются более существенным источником VRE-бактериемии в сравнении с бактериемией, обусловленной чувствительными к ванкомицину штаммами энтерококков [17].

В нашем исследовании зарегистрирован только 1 случай резистентности КНС к ванкомицину (*S. epidermidis*). Следует отметить высокую эффективность *in vitro* линезолида в отношении всех штаммов грамположительных кокков, за исключением *E. faecium* (10,5 % резистентных штаммов). Кроме того, *in vitro* не отмечено резистентности к даптомицину.

Что касается стрептококков, то все штаммы отличаются отсутствием резистентности к основным антибиотикам широкого спектра действия.

Резистентность к антибиотикам основных возбудителей инфекций кровотока, относящихся к группе грамотрицательных палочек, представлена в табл. 4.

Из пяти видов энтеробактерий, выделенных при посеве крови в единичных случаях, некоторые отличались множественной резистентностью (*Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae*). Среди неферментирующих грамотрицательных палочек (кроме синегнойной) также отмечается резистентность ко многим классам антибиотиков.

Грамотрицательные палочки, продуцирующие БЛРС, часто восприимчивы только к карбапенемам, но их использование может вызывать селекцию бактерий с еще большим количеством механизмов резистентности. Следует отметить, что применение карбапенемов увеличивает риск инфекций карбапенемазопродуцирующими штаммами энтеробактерий, синегнойной палочки и других неферментирующих палочек, которые устойчивы к карбапенемам и другим классам антибиотиков [6]. Это явление может представлять собой глобальную проблему с распространением инфекций, вызванных МЛР грамотрицательных штаммов, учитывая также, что новые антибиотики направлены в основном против грамположительных бактерий. Информация о заболеваемости,

Таблица 4. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных палочек

Антибиотик	Резистентные штаммы/все штаммы, *n/N* (%)			
	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter baumannii
Ампициллин	24/25 (96)	15/15 (100)	—	11/11 (100)
Цефтазидим	11/25 (44)	11/15 (73,3)	5/12 (41,7)	10/11 (90,9)
Цефтриаксон	13/25 (52)	11/15 (73,3)	—	11/11 (100)
Цефепим	15/25 (60)	11/15 (73,3)	5/12 (41,7)	10/11 (90,9)
Имипенем/циластатин натрия	2/25 (8)	2/15 (13,3)	5/12 (41,7)	11/11 (100)
Меропенем	2/25 (8)	2/15 (13,3)	4/12 (33,3)	10/11 (90,9)
Гентамицин	15/25 (60)	10/15 (66,7)	6/12 (50)	8/11 (72,7)
Амикацин	8/25 (32)	7/15 (46,7)	5/12 (41,7)	5/11 (45,5)
Тобрамицин	15/25 (60)	11/15 (73,3)	5/12 (41,7)	7/11 (63,6)
Ципрофлоксацин	21/25 (84)	10/15 (66,7)	6/12 (50)	8/11 (72,7)
Левофлоксацин	23/25 (92)	14/15 (93,3)	12/12 (100)	11/11 (100)
Моксифлоксацин	21/25 (84)	14/15 (93,3)	—	—
Триметоприм/сульфаметоксазол	19/25 (76)	11/15 (73,3)	—	8/11 (72,7)
Ампициллин/сульбактам	24/25 (96)	14/15 (93,3)	—	9/11 (81,8)
Азтреонам	20/25 (80)	11/15 (73,3)	—	9/11 (81,8)
Пиперациллин	23/25 (92)	14/15 (93,3)	5/12 (41,7)	11/11 (100)
Пиперациллин/тазобактам	8/25 (32)	11/15 (73,3)	4/12 (33,3)	11/11 (100)
Тикарциллин	25/25 (100)	14/15 (93,3)	5/12 (41,7)	11/11 (100)
Тикарциллин/клавулановая кислота	25/25 (100)	11/15 (73,3)	4/12 (33,3)	11/11 (100)
Колистин	—	—	5/12 (41,7)	11/11 (100)

«—» — препарат не тестировался.

факторах риска и клинических данных в отношении резистентных грамотрицательных бактериемий у онкологических больных разноречива и недостаточна.

В соответствии с полученными нами данными следует отметить высокий уровень резистентности штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* почти ко всем классам антибиотиков, за исключением карбапенемов. БЛРС вырабатывали 56 % (14 из 25) штаммов *Escherichia coli* и 60 % (9 из 15) штаммов *Klebsiella pneumoniae*. По данным ECDC, множественная резистентность к антибиотикам часто регистрируется в отношении таких грамотрицательных палочек, как *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. В целом до 25 % штаммов *Pseudomonas aeruginosa* резистентны к цефтазидиму (для сравнения: в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 41,7 %); 12 % штаммов *Escherichia coli* и 44 % штаммов *Klebsiella spp.* резистентны к цефтриаксону (для сравнения: в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 52,0 и 73,3 % соответственно). Исследователи из некоторых стран докладывают о колистин-резистентных штаммах грамотрицательных палочек (по данным ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 41,7 % *Pseudomonas aeruginosa* и 100 % *Acinetobacter baumannii* резистентны к колистину).

По данным ECDC, в Европе резистентность к фторхинолонам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из крови, в последние годы угрожающе растет, но в разных странах уровень резистентности весьма различается. Например, на Кипре он составляет 45 %, в 9 странах он доходит до 25 % и только в 4 не превышает 10 %. По нашим данным, у онкогематологических больных при бактериемии доля штаммов *Escherichia coli*, резистентных к фторхинолонам, весьма значительна (ципрофлоксацин — 84 %, левофлоксацин — 92 % и моксифлоксацин — 84 %). Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* отличаются более низким уровнем резистентности по сравнению с энтеробактериями, в то же время ни одного антибиотика с высокой антисинегнойной активностью *in vitro* не зарегистрировано. *Acinetobacter baumannii* в соответствии с полученными нами данными является наиболее проблемным возбудителем инфекций кровотока у онкогематологических больных, т. к. выбор антибиотика для эмпирической терапии подобных инфекций связан с высокой вероятностью его неэффективности. Отмечена МЛР клинических штаммов *Acinetobacter baumannii* в 63,6 % (7/11) случаев. К имипенему было резистентно 100 % исследованных штаммов и 90,9 % — к меропенему *in vitro*. Карбапенем-резистентные *Acinetobacter baumannii* (КРАБ) в настоящее время представляют огромную проблему для противоинфекционной терапии нозокомиальных инфекций. Частота развития КРАБ-инфекции статистически значимо связана с онкологическими заболеваниями и с тяжестью состояния пациента (APACHE II > 15). Использование карбапенемов и гликопептидов предшествует развитию КРАБ-инфекции с высокой летальностью [18]. Следует отметить, что новые антибиотики, такие как дорипенем, цефтобипрол и цефтаролин, не обладают активностью против штаммов *Acinetobacter baumannii*, резистентных к карбапенемам или цефалоспоринам. В одном исследовании установлена хорошая активность тигециклина *in vitro* в отношении *Acinetobacter baumannii,* но данные получены на небольшом количестве штаммов. Применение колистина против штаммов *Acinetobacter baumannii* с МЛР в нескольких исследованиях показало его умеренную активность [19]. В нашей работе все штаммы *Acinetobacter baumannii* были резистентны *in vitro* к колистину. Выбор антибиотика, активного против *Acinetobacter baumannii*, в настоящее время является значительной проблемой во всем мире, но исследования в этом направлении ведутся. X. Villa-Fares и соавт. [20] исследовали 15 различных пептидов в качестве препаратов, активных против *Acinetobacter baumannii*, и выделили три наиболее эффективных: мелитин, индолицидин и мастопаран.

Нельзя не упомянуть о редком возбудителе при бактериемии — неферментирующей грамотрицательной палочке *Stenotrophomonas maltophilia*. За 9 лет в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» было всего 4 случая бактериемии у онкогематологических больных, обусловленной *Stenotrophomonas maltophilia*. При подобных инфекциях весьма ограничен выбор антимикробных препаратов (триметоприм/сульфаметоксазол [Бисептол] и тикарциллин/клавулановая кислота [Тиментин]). В нашем исследовании не было ни одного штамма, резистентного к препарату выбора при *Stenotrophomonas maltophilia* — триметоприму/сульфаметоксазолу.

Группа «прочие бактериальные возбудители» инфекций кровотока в нашем исследовании не отличалась значительной резистентностью к антибиотикам, за исключением *Gemella morbillorum*, который был чувствителен только к ванкомицину и линезолиду (даптомицин и тигециклин в данном случае не тестировались). Следует заметить, что *Gemella morbillorum* относят к обычной микрофлоре ЖКТ, нередко этот микроорганизм ошибочно принимается за энтерококк в отсутствие современных надежных методов идентификации.

Только немногие результаты одноцентровых исследований по таксономической структуре и резистентности к антибиотикам возбудителей бактериемии у онкологических больных были опубликованы в последние годы, и реальные эпидемиологические последствия таких инфекций изучены мало. В проспективном исследовании в Испании (Центр рака), которое проведено в 2006–2009 гг., около 50 % бактериемий были обусловлены грамотрицательными палочками и 14 % из них — это штаммы с МЛР. Наиболее частым механизмом устойчивости была продукция БЛРС, составившая 45 %, в основном *Escherichia coli*. Пациенты с бактериемией, обусловленной грамотрицательными палочками с МЛР, чаще получали неадекватную начальную терапию антибиотиками (69 *vs* 9 %; $p < 0{,}001$). Высокий уровень резистентных грамотрицательных палочек зарегистрирован у онкогематологических больных в Италии: штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие БЛРС и резистентные к фторхинолонам, составили 41,9 и 62,9 % соответственно, что значительно ниже, чем наши данные. Многофакторный анализ позволил определить значимые прогностические факторы летальности при подобных инфекциях: неадекватная изначальная антибактериальная терапия, инфекции, вызванные БЛРС-продуцирующими штаммами и длительная нейтропения. Проспективное исследование инфекций в 9 итальянских центрах у взрослых онкогематологических больных в 2009 г. показало, что при синегнойной бактериемии регистрировался 71 % штаммов с МЛР. Частота резистентности к карбапенемам (имипенем и меропенем), антисинегнойным цефалоспоринам (цефтазидим и цефепим), амикацину и ципрофлоксацину была 60, 42, 50 и 66 % соответственно. Изначальная некорректная антибактериальная терапия оказалась независимым фактором прогноза летальности ($p = 0{,}006$) [6].

Рост грибов из крови (фунгемия) был получен в целом за 9 лет в 9 % случаев. Кандиды составили основную долю возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных (15 из 19 штаммов, 78,9 %). При сравнении с более ранними исследованиями [15] доля грибов в общей структуре возбудителей инфекций кровотока статистически значимо не изменилась к настоящему времени (27/183 за период 1997–2003 гг. *vs* 19/210 за период 2005–2013 гг.; 14,8 и 9,0 % соответственно), хотя тенденция снижения случаев фунгемии явно прослеживается. Аналогичная картина наблюдается и в отношении основной части грибковых патогенов — *Candida* spp. В 1997–2003 гг. кандиды выделялись из крови в 9,8 % (18/183) случаев, а в 2005–2013 гг. — в 7,1 % (15/210) случаев; статистически значимых различий не отмечено. Дрожжевые грибы обычно хорошо растут на искусственных питательных средах (рис. 2), что дает возможность идентифицировать их и определить чувствительность к противогрибковым средствам.

Рис. 2. Чашка Петри с 5% кровяным агаром. Чистая 3-суточная культура *Blastoshisomyces capitatus* (личный архив Н.С. Багировой)

Fig. 2. Petri's dish with 5% blood agar. 3-day pure strain *Blastoshisomyces capitatus* (personal archive of N.S. Bagirova)

Метод прямой микроскопии мазка крови (рис. 3) крайне редко дает положительный результат и связан с неоправданными затратами расходных материалов, значительного времени, поэтому его нецелесообразно использовать в рутинной диагностике фунгемии.

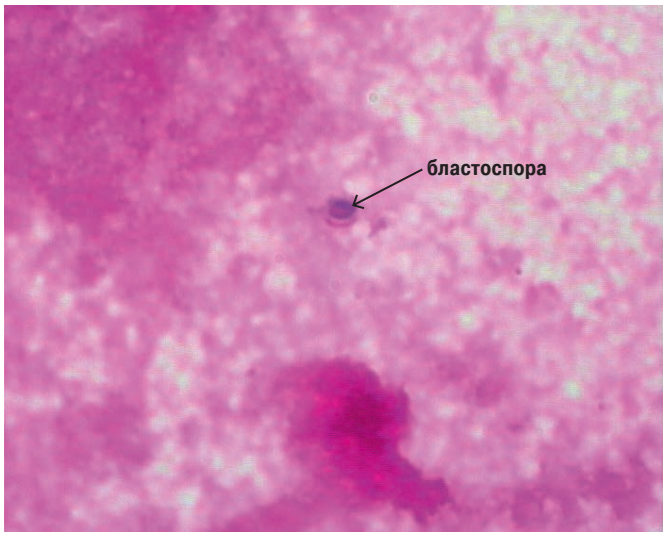

Рис. 3. Мазок крови, окраска по Граму, бластоспора *Candida albicans* (личный архив Н.С. Багировой)

Fig. 3. Blood smear, Gram staining, *Candida albicans* blastospore (personal archive of N.S. Bagirova)

Была проанализирована резистентность 8 видов грибов к трем системным противогрибковым средствам (амфотерицину В, флуконазолу и вориконазолу) с целью разработать рекомендации по выбору наиболее оптимального препарата для эмпирической терапии инфекций кровотока у взрослых онкогематологических больных. Из 19 штаммов в 3 (15,8 %) (*C. parapsilosis* — 1, *C. inconspicua* — 1, *B. capitatus* — 1) в отношении амфотерицина В регистрировалась минимальная ингибирующая концентрация (МИК) более 2 мкг/мл. В ранее проведенных нами исследованиях не было выявлено штаммов с МИК > 2 мкг/мл [21]. В таких случаях можно предполагать, что прогноз эффективности лечения амфотерицином В (монотерапия) ожидается неблагоприятный, в остальных случаях предсказуема высокая клиническая эффективность данного препарата [22, 23].

Из 19 штаммов к флуконазолу было резистентно 7 (36,8 %) (*C. albicans* — 1, *C. parapsilosis* — 1, *C. inconspicua* — 1, *C. tropicalis* — 1, *C. krusei* — 3); к вориконазолу — 4 (21,1 %) штамма (*C. albicans* — 1, *C. tropicalis* — 1, *C. krusei* — 2).

Таким образом, наиболее активными *in vitro* противогрибковыми средствами оказались амфотерицин В и вориконазол.

Риск появления и селекции резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов у онкологических больных весьма высок в связи с необходимостью профилактики или терапии инфекционных осложнений. Согласно исследованию, проведенному группой онкологов из США [24], бактериемия, подтвержденная на фоне проводимого лечения антибиотиками широкого спектра действия, статистически значимо связана с выделением штаммов *Escherichia coli* ($p = 0{,}002$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0{,}02$) и VRE ($p = 0{,}01$) с МЛР именно у онкогематологических больных и при нейтропении. Монотерапия фторхинолонами в сравнении со всеми прочими режимами антимикробной терапии статистически значимо связана с выделением полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0{,}05$), *Escherichia coli* ($p < 0{,}001$) или MRSA ($p = 0{,}04$). Результаты многофакторного анализа подтвердили, что назначение фторхинолонов сопровождается повышенной вероятностью развития бактериемии на фоне лечения антибиотиками в сравнении с прочими препаратами ($p < 0{,}001$). Развитие VRE-бактериемии статистически значимо связано с терапией ванкомицином ($p < 0{,}001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Международные исследования согласуются с нашими данными и демонстрируют ухудшение эпидемиологической обстановки при тяжелых инфекциях, вызванных резистентными микробными патогенами. Важнейшей проблемой в управлении такими инфекциями считается выбор профилактики и начальной антимикробной терапии. Терапия и профилактика инфекционных осложнений у онкогематологических больных сопровождаются развитием антимикробной резистентности, причем наиболее серьезные последствия связаны с применением фторхинолонов. Следует учитывать, что правильный выбор начальной терапии может существенно повлиять на исход подобных осложнений. Кроме того, создание собственной базы данных по таксономической структуре и резистентности возбудителей инфекций кровотока к антибиотикам невозможно без постоянного микробиологического наблюдения. Это позволит контролировать изменения таксономической структуры возбудителей при бактериемии, а также уровень резистентности к антибиотикам основных патогенов. Обязательное микробиологическое исследование крови с целью диагностики бактериемии при подозрении на инфекцию должно быть неотъемлемой частью ведения онкогематологических больных с высоким риском развития тяжелых, порой угрожающих жизни, инфекций.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Stockholm: ECDC, 2008.

2. *Pien B.C., Sundaram P., Raoof N. et al.* The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am. J. Med. 2010; 123(9): 819–28.

3. *Dreyer A.W.* Blood Culture Systems: From Patient to Result. In: Sepsis — An Ongoing and Significant Challenge. 2012: 287–310. http://dx.doi.org/10.5772/50139

4. *Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al.* Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care Med. 2004; 32: 858–73.

5. *Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006; 34(6): 1589–96.

6. *Girmenia C., Menichetti F.* Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients. Eur. Oncol. Haematol. 2011; 7(4): 270–7.

7. *Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P. et al.* A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). Clin. Infect. Dis. 2013; 57(4): e22–e121.

8. *Багирова Н.С.* Микробиологическая диагностика и рациональные подходы к терапии сепсиса у онкогематологических больных: Автореф. … д-ра мед. наук. М., 2003. 274 с.

[Bagirova N.S. *Mikrobiologicheskaya diagnostika i ratsional'nye podkhody k terapii sepsisa u onkogematologicheskikh bol'nykh*. (Microbiological diagnosing and rational approaches to therapy of sepsis in oncohematological patients.) Dr. Diss. (Med.) Moscow, 2003. 274 p.]

9. *Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.* Микробиологическая диагностика бактериемии. Пособие для врачей. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2004. 35 с.

[Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. *Mikrobiologicheskaya diagnostika bakteriemii. Posobie dlya vrachei*. (Microbiological diagnosing of bacteriemia. Manual for physicians.) Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii Publ., 2004. 35 p.]

10. *Багирова Н.С.* Современное состояние диагностики бактериемии. Сопроводительная терапия в онкологии. 2006; 3: 23–38.

[Bagirova N.S. State-of-the-art diagnostics of bacteriemia. *Soprovoditel'naya terapiya v onkologii*. 2006; 3: 23–38. (In Russ.)]

11. *Laupland K.B., Deirdre C.L.* Population-Based Epidemiology and Microbiology of community-Onset Bloodstream Infections. Clin. Microbiol. Rev. 2014; 27(4): 647–64.

12. *Molnar Z., Fogas J.* Timing IgM treatment in sepsis: is procalcitonin the answer? In: Annual update in intensive care and emergency medicine 2012. Ed. by J.-L. Vincent. Springer, 2012: 109–15.

13. *Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA Guidelines). Clin. Infect. Dis. 2011; 52(4): e56–e93.

14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control (Surveillance

Report — 2.6 Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections), 2010: 167–78.

15. *Bagirova N., Dmitrieva N.* Bacteriemia in patients with hematological malignancies. J. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11(Suppl. 2): 678.

16. *Bal A.M., Garau J., Gould I.M. et al.* Vancomycin in the treatment of meticillin-resistant Staphylococcus auseus (MRSA) infection: End or an era?. J. Glob. Antimic. Resist. (Review) 2013; 1: 23–30.

17. *Peel T., Cheng A.C., Spelman T., Huysmans M., Spelman D.* Differing risk factor for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 18: 388–94.

18. *Kim Y.J., Kim S.I., Hong K.W. et al.* Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: diversity of resistant mechanism and risk factor for infection. Epidemiol. Infect. 2012; 140: 137–45.

19. *Vila J., Pachon J.* Acinetobacter baumannii resistant to everything: what should we do? Clin. Microbiol. Infect. 2011; 17(7): 955–6.

20. *Villa-Fares X., Garcia de La Maria C., Lopez-Rojas R. et al.* In vitro activity of several antimicrobial peptides against colistin-susceptible and colistin-resistant Acinetobacter baumannii. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 18: 383–7.

21. *Bagirova N.S., Dmitrieva N.V.* Yeasts in patients (PTS) with hematologic malignancies (HM). Intern. J. Infect. Dis. 2002; 6(Suppl. 2): S45.

22. *Pfaller M.A., Diekema D.J.* Progress in antifungal susceptibility testing of Candida spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J. Clin. Microbiol. 2012; 50: 2846–56.

23. *Ranque S., Lachaud L., Gari-Toussaint M. et al.* Interlaboratory reproducibility of Etest amphotericin B and caspofungin yeast susceptibility testing and comparison with the CLSI method. J. Clin. Microbiol. 2012; 50(7): 2305–9.

24. *Rangaraj G., Granwehr B.P., Jiang Y. et al.* Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. Cancer. 2010; 116(4): 967–73.