

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПАНРЕЗИСТЕНТНЫМИ *ACINETOBACTER BAUMANII* У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

З.В. Григорьевская, Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, С.А. Дьякова

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва
115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: zlatadoc@list.ru*

Проанализированы данные о 25 онкологических больных с различными внутрибольничными инфекциями (ВБИ), вызванными PDR штаммами *A. baumannii*, из них наиболее опасными по клиническому течению были инфекции нижних дыхательных путей. У всех больных пневмонии имели абсцедирующий характер и сопровождались выраженными явлениями дыхательной недостаточности. В результате антибиотикотерапии у 1 (4,0 %) пациента был получен полный клинический и рентгенологический эффект, у 14 (56,0 %) пациентов эффективность либо отсутствовала – 6 (24,0 %), либо имелось некоторое улучшение состояния, но оставались клинические и рентгенологические признаки пневмонии – 8 (32,0 %). Потенциальная активность в отношении *A. baumannii* карбапенемов и препаратов, содержащих сульбактам, позволила использовать эти препараты для целенаправленной терапии.

Ключевые слова: PDR *A. baumannii*, пневмонии, лечение инфекций у онкологических больных.

INFECTIOUS COMPLICATIONS CAUSED BY PANDRUG RESISTANT STRAIN OF *ACINETOBACTER BAUMANII* IN CANCER PATIENTS

Z.V. Grigoryevskaya, N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova, S.A. Dyakova
*Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, e-mail: zlatadoc@list.ru*

Findings on 25 cancer patients with different hospital-acquired infections (HAI) caused by PDR strain of *A. Baumannii* were analyzed. Lower respiratory tract infections were the most hazardous. Pneumonia complicated with abscess and followed by respiratory failure was observed in all patients. Antibiotic therapy resulted in complete response in 1 (4,0 %) patient, no effect in 6 (24,0 %) patients and insignificant improvement with the evidence of clinical signs and X-ray-confirmed findings of pneumonia in 8 (32,0 %) patients. Activity of carbapenems and sulbactam-containing drugs against *A. baumannii* was in favor of using these drugs for therapy of cancer patients with infectious complications.

Key words: PDR *A. baumannii*, pneumonia, treatment of infections in cancer patients.

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН увеличилось количество инфекционных осложнений, вызванных резистентными ко всем группам антибактериальных препаратов (*pan-drugresistant*, PDR) штаммами *A. baumannii*. Такая тенденция отмечена во многих крупных клиниках разных стран. Частота выделения PDR *A. baumannii*, по данным разных авторов, колеблется от 45 до 83 % [2, 9, 10, 14, 15]. Механизмы резистентности к 3-му и более классам антибактериальных препаратов *A. baumannii*, эпидемиология, а также клиническое течение этих инфекций активно обсуждаются в литературе и на конгрессах по антимикробной химиотерапии [1, 4–8, 11, 13]. Особенно тяжело протекают инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *A. bau-*

manii [1, 7, 11, 12]. Обычно течение таких пневмоний сопровождается развитием инфильтратов, формированием свищей, абсцедированием [12]. Устойчивость *A. baumannii* ко всем известным на сегодняшний день антибактериальным препаратам значительно ограничивает возможности терапии, течение пневмоний приобретает непредсказуемый характер. Летальность при инфекциях, вызванных PDR *A. baumannii*, составляет 36–64 %, в случае пневмонии – 70 % [2, 3, 5, 7, 12, 14].

Целью исследования явилось изучение особенностей течения различных инфекционных осложнений, вызванных PDR *A. baumannii*.

Материал и методы

С использованием автоматического микробиологического анализатора «Vitek 2 System»

(BioMerieux) исследовано и сопоставлено количество *A. baumannii*, выделенных в течение последних 6 лет. *PDR A.baumannii* были устойчивы ко всем группам антибактериальных препаратов. В качестве тестовых антибиотиков исследовались амикацин, гентамицин, ампициллин, ампициллин/сульбактам, пиперрациллин/тазобактам, цефазолин, цефуроксим, цефтазидим, цефепим, колистин, имипенем, меропенем. Все штаммы получены из патологических материалов (мокрота, раневое отделяемое, кровь, отделяемое по дренажам, моча) от разных больных. Для лечения у 13 больных были использованы карбапенемы: меропенем 1,0 г × 3 р/день либо имипенем/циластатин 500 мг × 4 р/день; 12 пациентам проводилась терапия цефоперазон/сульбактамом в дозе 4,0 г × 2 р/день. Данные антибиотики являются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*.

Результаты и обсуждение

В 2005 г. было выделено 1144 штамма микроорганизмов, среди которых 29 (2,5 %) составили *A. baumannii* (табл. 1). В 2006 г. *A. baumannii* выделялся в 2,2 раза чаще – 64 из 1457 штаммов (4,4 %), $p < 0,005$. В 2007 г. выделено 151/1558 (9,7 %) штаммов *A. baumannii*, что в 2,4 раза чаще по сравнению с 2006 г. ($p < 0,005$) и в 5,2 раза чаще по сравнению с 2005 г. ($p < 0,0001$). В 2008 г., в 2009 г. и в 2010 г. *A. baumannii* выделялся в 10,1, 9,0 и 9,5 % случаев соответственно, что достоверно выше по сравнению с 2005 г. и 2006 г. ($p < 0,0001$) и соответствует 2007 г.

Также увеличилось количество *PDR* штаммов *A. baumannii*. В 2006 г. *PDR A. baumannii* выделялись в 1,4 раза чаще по сравнению с 2005 г., а в 2007 г. – в 1,4 раза чаще по сравнению с 2006 г. ($p > 0,005$). В 2007 г. *PDR A. baumannii* выделялись в 1,9 раза

Таблица 1

Характеристика больных с различными ВБИ, вызванными *PDR A. baumannii*

Признак		Больные
Средний возраст, лет (пределы)		64 (28–82)
Средний вес, кг (пределы)		56,4 (46–90)
Пол	Женщины	17 (68,0 %)
	Мужчины	7 (28,0 %)
Диагноз	Рак легкого	6
	Рак пищевода	5
	Рак желудка	4
	Рак почки	2
	Рак мочевого пузыря	2
	Хондросаркома	2
	Герминогенная опухоль яичка	1
	Рак поджелудочной железы	1
	Лимфома	1
	Множественная миелома	1
Лечение	Хирургическое	20 (80,0 %)
	Полихимиотерапия	5 (20,0 %)
Сопутствующие заболевания	Сердечно-сосудистые заболевания	5
	Астения, алиментарная гипотрофия	3
	Сахарный диабет	1
	Ожирение	1
	ХОБЛ	21
	Хронические заболевания ЖКТ	24
Хронические пиелонефриты, циститы		3

чаще по сравнению с 2005 г. ($p < 0,005$). В 2008 г., в 2009 г. и в 2010 г. *PDR* штаммы *A. baumannii* выделялся в 42,4, 39,4 и 40,7 % случаев, что достоверно выше по сравнению с 2005 г. ($p < 0,005$). В течение последних 3 лет количество *PDR* штаммов *A. baumannii* сохраняется на одном уровне.

Мы проанализировали данные о 25 онкологических больных с различными внутрибольничными инфекциями (ВБИ), вызванными *PDR* штаммами *A. baumannii* (табл. 1). В исследуемой группе преобладали мужчины (68 %), средний возраст больных 64 года. В основном это были пациенты с раком легкого, пищевода и желудка. У 5 (20,0 %) больных при исследовании патологических материалов, помимо *A. Baumannii*, были выделены другие микроорганизмы: у 2 (8,0 %) – метициллин-чувствительные коагулазонегативные стафилококки (*MS-CNS*), у 1 (4,0 %) – *Escherichia coli*, у 1 (4,0 %) – *Klebsiella pneumoniae*, у 1 (4,0 %) – *Candida albicans*. Этиологическим агентом инфекции у всех больных были панрезистентные штаммы *A. baumannii*, поскольку микроорганизмы, выделенные в ассоциации, имели диагностически не значимый титр ($< 1 \times 10^4$), грам-отрицательные палочки не являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия.

У всех больных инфекционные осложнения явились результатом специфического лечения: у 20 (80,0 %) – развились в послеоперационном периоде, у 5 (20,0 %) – после проведения полихимиотерапии на фоне фебрильной нейтропении. Всего было отмечено 54 инфекционных и 14 неинфекционных осложнений (табл. 2).

Следует отметить, что у 16 (64,0 %) больных одновременно возникло несколько инфекционных

осложнений. У 15 (60,0 %) пациентов пневмонии протекали в сочетании с другими инфекциями: у 8 (25 %) – с гнойным эндобронхитом, у 1 (4,0 %) – с гнойным эндобронхитом и эмпиемой плевры, у 5 (20,0 %) – пневмония и гнойный эндобронхит осложнились развитием сепсиса и септического шока, у 1 (4,0 %) – сепсис и септический шок явились результатом течения пневмонии и гнойного медиастинита. У 1 (4,0 %) пациента имелся перитонит на фоне несостоятельности швов анастомоза, в результате чего развился сепсис.

В 14 случаях у больных развились неинфекционные осложнения: в 7 (50,0 %) – полиорганная недостаточность как следствие септических осложнений, в 1 (7,1 %) – артерио-венозный тромбоз и ТЭЛА, в 2 (14,3 %) – инфаркт миокарда и нарушение ритма сердца, в 4 (28,6 %) – энцефалопатия.

У 7/25 (28,0 %) больных в сроки от 14 до 74 сут (в среднем – на 51,6 сут) отмечался летальный исход. У 6 (24,0 %) – непосредственной причиной смерти явились инфекционные осложнения: у 5 (20,0 %) – абсцедирующая пневмония и как осложнение – сепсис, у 1 (4,0 %) – перитонит и сепсис. У 1 (4,0 %) пациента смерть наступила вследствие ТЭЛА.

В первые 3 дня до получения результатов микробиологического исследования пациенты получали терапию цефалоспоринами III–IV поколения. После выделения панрезистентных штаммов *A. baumannii* 13 (52,0 %) больных получали терапию карбапенемами (меропенем, имипенем/циластатин), 12 (48,0 %) – цефоперазоном/сульбактамом. У 9 (36,0 %) больных отмечался полный эффект на фоне проводимой терапии, у 9 (36,0 %) – ча-

Таблица 2

Характеристика инфекционных осложнений в исследуемой группе больных

Вид осложнения	Кол-во осложнений (n=54)
Сепсис	7 (12,9 %)
Септический шок	6 (11,1 %)
Гнойный эндобронхит	14 (25,9 %)
Пневмония	15 (27,8 %)
Эмпиема плевры	1 (1,9 %)
Медиастинит	1 (1,9 %)
Нагноение послеоперационной раны	4 (7,4 %)
Перитонит/несостоятельность швов анастомоза	1 (1,9 %)
Инфекция мочевыводящих путей	3 (5,6 %)
Острый холангит	2 (3,7 %)

стичный эффект (ЧЭ), у 7 (28,0 %) – отсутствие клинической эффективности (БЭ) от проводимой терапии (табл. 3).

При анализе клинической эффективности результатов лечения больных карбапенемами и цефоперазон/сульбактамом статистически значимых различий не выявлено (табл. 4). Из 12 больных, получавших терапию цефоперазон/сульбактамом, 3 (25,0 %) при ухудшении состояния были переведены на терапию карбапенемами. Однако смена терапии не привела к улучшению состояния и не предотвратила развитие летального исхода.

Можно отметить, что наиболее опасными по клиническому течению были инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *PDR* штаммами *A. baumannii*. У всех больных пневмонии имели абсцедирующий характер и клинически сопровождалась выраженными явлениями дыхательной недостаточности. Только у 1 (4,0 %) пациента был получен полный клинический и рентгенологический эффект. У 14 (56,0 %) пациентов эффективность либо отсутствовала – в 6 (24,0 %) случаях, либо имелось некоторое улучшение состояния,

но оставались клинические и рентгенологические признаки пневмонии – в 8 (32,0 %) случаях. К 90-му дню от начала наблюдения у 8 пациентов, выписанных с неполным клиническим эффектом, был отмечен летальный исход: у 1 – причиной смерти было прогрессирование основного заболевания, у 7 – инфекции нижних дыхательных путей. К этому моменту летальность среди всех больных составила 60 % (15/25), непосредственно связанная с инфекцией – 56 % (14/25), а среди больных с пневмониями – 93,3 % (14/15).

Таким образом, инфекции, вызванные *PDR A. baumannii*, имеют тяжелое течение, сопровождаются высокой летальностью. На сегодняшний день в России согласно *in vitro* данным не существует антибиотика, обладающего достаточной активностью в отношении *PDR* штаммов *A. baumannii*. Потенциальная активность в отношении *A. baumannii* карбапенемов и препаратов, содержащих сульбактам, позволила использовать эти препараты для целенаправленной терапии. У 9 больных (36 %) при лечении карбапенемами и цефоперазон/сульбактамом получен полный клинический эффект при отсутствии достоверной разницы в исполь-

Таблица 3

Оценка клинической эффективности антибиотиков, используемых для лечения больных ВБИ, вызванных *PDR A. baumannii*

Группы больных	Количество осложнений в группах
ПЭ – 9 (36,0 %)	4 – раневые инфекции
	3 – инфекции мочевыводящих путей
	1 – острый холангит
	1 – пневмония + эндобронхит
ЧЭ – 9 (36,0 %)	7 – пневмония + эндобронхит
	1 – пневмония + эндобронхит + эмпиема плевры
	1 – острый холангит
БЭ – 7 (28,0 %)	5 – сепсис + септический шок + пневмония + эндобронхит
	1 – сепсис + септический шок + пневмония + медиастинит
	1 – сепсис + перитонит/несостоятельность швов анастомоза

Таблица 4

Оценка клинической эффективности в зависимости от выбора антибактериального препарата ($p > 0,05$)

Антибиотики	Число больных (n=25)		
	ПЭ	ЧЭ	БЭ
Карбапенемы	4/13 (30,8 %)	5/13 (38,5 %)	4/13 (30,8 %)
Цефоперазон/сульбактам	5/12 (41,6 %)	4/12 (33,3 %)	3/12 (25,0 %)

зуемых препаратах. Это позволяет рекомендовать их для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, включая панрезистентные штаммы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anstey N.M., Currie B.J., Withall K.M. Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the northern territory of Australia // Clin. Infect. Dis. 1992. Vol. 14. P. 83–91.
2. Beavers S.F., Blossom D., Kawaoka K. Comparison of *Acinetobacter* Outbreaks in Two Kentucky Hospitals // 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, USA, 2007. Abs. K-386.
3. Bulut C., Yetkin M.A., Erdinc F.S. Assessment of the factors for mortality in hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infections in a teaching hospital // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, Germany, 2007. Abs. P. 1936.
4. Costa C.C., Cleinman I.B., Nouer S.A. The Case-Crossover Design: Application to Nosocomial Primary Blood Stream Infection Caused by *Acinetobacter* spp. // 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, USA, 2007. Abs. K-385.
5. Da Silva G.J., Ferreira T., Duarte A. Retrospective analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered during a 3-year period in Portuguese hospital // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, Germany, 2007. Abs. P. 1935.
6. Dorji D., Chongtrakool P., Dubbs P. Molecular Characterization and Antibiogram of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates // 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, USA, 2007. Abs. K-1506.
7. Fagon J.-Y., Chastre J., Domart Y. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: Assessment by quantitative culture of samples obtained by protected specimen brush // Clin. Infect. Dis. 1996. Vol. 23. P. 538–542.
8. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and resistance // Intern. J. Antimicrobial Agents. 2010. Vol. 35, Issue 3. P. 219–226.
9. Rahal J.J., Urban C., Segal-Maurer S. Nosocomial Antibiotic Resistance in Multiple Gram-Negative Species: Experience at On Hospital with Squeezing the Resistance Ballon at Multiple Sites // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. P. 499–503.
10. Ko K.S., Suh J.Y., Kwon K.T. High Resistance Rate of Colistin and Polymyxin B in Particular Subgroups of *Acinetobacter baumannii* Isolates from Korea // 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, USA, 2007. Abs. C2-1367.
11. Kim H.J., Park Y.J., Park K.G. Microbial pathogens and antibiotic susceptibility in community-acquired lower respiratory tract infection in Korea // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, Germany, 2007. Abs. P1197.
12. Principles and Practice of Infections Disease / 16th ed. By G.L. Mandel. Elsevier Churchik Livingstone, 2010. 4320 p.
13. Manual of Clinical Microbiology / 8th ed. By P.R. Murray. ASM PRESS, Washington, 2007. 2488 p.
14. Iknopoulou E., Georgakoulous P., Michail P. Epidemiology and resistance of bacterial isolates from patients with bacteraemia in intensive care unit // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, Germany, 2007. Abs. P. 2260.
15. Zaragoza R., Camarena J., Sancho S. Influence of doxycycline resistance on outcome in *Acinetobacter baumannii* in bacteraemia in an intensive care unit // 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich, Germany, 2007. Abs. P. 2182.

Поступила 20.06.11