

Для цитирования: 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 грамотрицательных микроорганизмов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 91–97.

For citation: Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: problem of gram-negative bacterial resistance. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 91–97.

## НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ПРОБЛЕМА НАРАСТАЮЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

**З.В. Григорьевская<sup>1</sup>, И.Н. Петухова<sup>1</sup>, Н.С. Багирова<sup>1</sup>, И.И. Шильникова<sup>1</sup>, И.В. Терещенко<sup>1</sup>, Е.Д. Григорьевский<sup>2</sup>, Н.В. Дмитриева<sup>1</sup>**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, Россия<sup>1</sup>  
115448, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: zlatadoc@list.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, Россия<sup>2</sup>  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2<sup>2</sup>

### Аннотация

Проблема профилактики и лечения нозокомиальных (госпитальных) инфекций в течение многих столетий волнует прогрессивные умы человечества. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются. Бороться с ними все сложнее. Особое внимание заслуживают нозокомиальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами. Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В большинстве стран разработаны национальные программы по предотвращению развития резистентности и распространения устойчивых штаммов. Онкологические больные представляют особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. Чаще всего инфекционные осложнения у этих пациентов вызваны ассоциациями внутрибольничных микроорганизмов. Особенно опасны осложнения, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. Лечение таких пациентов становится непростой задачей, требующей слаженной работы микробиологов и клиницистов.

**Ключевые слова:** онкологические больные, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, резистентные грамотрицательные микроорганизмы, нозокомиальные инфекции, лечение инфекций, антибиотики.

Проблема профилактики и лечения нозокомиальных (госпитальных) инфекций в течение многих столетий волнует прогрессивные умы человечества. В конце 60-х годов прошлого столетия создалась иллюзия победы человечества над инфекциями: введение программ вакцинации, успехи антибактериальной терапии. Вильям Стюарт, выступая в Конгрессе США (1969 г.), заявил, что можно «закрыть книгу инфекционных болезней» [1]. Однако совсем скоро стало очевидно, что эта «книга» не только не закрыта, но даже не прочитана наполовину. На смену «старых» инфекций приходят «новые», более «активные», более «совершенные». Бороться с ними все сложнее. Особого внимания заслуживают нозокомиальные инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются [2–7].

Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В 2001 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) опубликована «Глобальная стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [8]. Странами Евросоюза и Северной Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентных штаммов микроорганизмов и их распространения. В большинстве стран разработаны национальные программы по предотвращению развития резистентности и распространения устойчивых штаммов. Так, в США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматривается как угроза национальной безопасности. В США, по данным официальной статистики, нозокомиальные инфекции ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и приводят к экономическим затратам в \$ 4,5 млрд [1].

Под эгидой Center for Disease Control and Prevention организована система COCA (Clinical Outreach and Communication Activity) – система сбора информации и оповещения обо всех случаях инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами [9].

Примечательно, что проблеме резистентности уделяют внимание не только специализированные источники информации, но и общественная пресса. В 2003 г. итальянская газета «La Repubblica» выпустила номер с броским заголовком: «Опасная бактерия-киллер инфицированных». В другой газете – «Во Франции бактерия-киллер убила 18 человек. Теперь этот штамм появился в Италии». Такие заголовки были посвящены инфекциям, вызванным устойчивыми штаммами *A. baumannii* [10].

В ряде исследований показано, что устойчивость бактерий непосредственно влияет на результаты лечения: в 1,5–1,6 раза увеличивается длительность госпитализации пациентов и стоимость лечения, достоверно возрастает летальность от инфекции (относительный риск  $RR=5,02$ ) [11]. При инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами, подбор адекватной антибактериальной терапии становится непростой задачей. Неадекватные эмпирические режимы антимикробной терапии, в свою очередь, существенно ухудшают прогноз. Так, неадекватная стартовая терапия при пневмониях увеличивает летальность в 2,5–3 раза [11]. D.R. Bowers et al. проанализировали бактериемии у 384 больных, вызванные *P. aeruginosa* с 2002 по 2011 г. 30-дневная летальность была значимо выше у больных, получавших неадекватную терапию, по сравнению с пациентами, пролеченными адекватно, – 43,8 % и 21,5 % соответственно ( $p=0,03$ ) [12]. Авторы отметили, что при инфекциях, вызванных резистентными бактериями, лечение чаще оказывалось неадекватным, поскольку ситуация изначально была не прогнозируема.

Развитию резистентности микроорганизмов и распространению устойчивых штаммов в клинике способствует множество факторов. Основные среди них – отсутствие мер инфекционного контроля и эпидемиологической политики стационара. При несоблюдении правил асептики и антисептики существует опасность обсеменения объектов больничной среды и инфицирование других пациентов – кросс-контаминация. Важным фактором является и нерациональное использование антибактериальных препаратов: длительная (7 и более дней) профилактика хирургической инфекции антибактериальными препаратами широкого спектра действия, несоблюдение схемы введения препаратов, использование низких доз и коротких курсов терапии, не соответствующих клиническим стандартам [2, 10].

Онкологические больные представляют особую группу. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. При этом у 70 % больных го-

спитальные инфекции развиваются после хирургического лечения, 24–29 % послеоперационных инфекционных осложнений составляют инфекции хирургических ран, 42–45 % – мочевыводящих путей, 10–19 % – дыхательных путей, 2–5 % – кровеносной системы [1, 8]. В классической работе E. Lohde et al. представлены результаты многофакторного анализа факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений у 2033 больных, которым были проведены 2318 операций. С помощью компьютерной статистической программы SPSS были проанализированы 278 переменных. В результате достоверно показан более высокий риск развития послеоперационных инфекций у онкологических больных [1].

Причин для развития инфекций у онкологических больных достаточно много. Основными являются дефекты иммунной системы, множество инвазивных манипуляций, длительные госпитализации, длительные и многократные курсы антимикробной терапии. Риск возникновения инфекции повышается вследствие цитостатической, лучевой терапии, расширенных и комбинированных оперативных вмешательств. В процессе хирургического вмешательства микроорганизмы проникают в исходно стерильные или заселенные нормальной микрофлорой органы и ткани, вызывая их контаминацию, происходит изменение местных и общих иммунных реакций организма, что может явиться предрасполагающим фактором развития инфекции в послеоперационном периоде [5, 8, 13, 14]. Химиолучевое лечение часто предшествует хирургическому вмешательству. В процессе терапии происходит повреждение не только опухолевых клеток, но и здоровых клеток организма, в том числе и клеток, ответственных за уничтожение патогенов. В процессе полихимиотерапии происходит подавление ростков кроветворения с развитием лейко-, тромбоцитопении. При глубокой лейкопении количество нейтрофилов не превышает  $500/\text{мм}^3$ . Риск развития тех или иных инфекционных осложнений напрямую зависит от степени тяжести и длительности нейтропении. Подсчитано, что за один день пребывания в стационаре меняется приблизительно половина эндогенной микрофлоры кожи и кишечника нейтропеничного больного, при этом обычные грамположительные аэробы и анаэробные бактерии замещаются аэробными грамотрицательными микроорганизмами [8, 14]. Кроме того, обычно онкологические больные длительно получают антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия. Это связано с эпизодами панцитопении, расширенными и комбинированными оперативными вмешательствами, которые часто сочетаются с термооблацией, интраоперационной химиотерапией. Как следствие, происходит гибель нормальной микрофлоры кожных покровов и слизистых, замещение ее госпитальными штаммами. Чаще

всего инфекционные осложнения у этих пациентов вызваны ассоциациями внутрибольничных микроорганизмов. Лечение таких пациентов становится непростой задачей, требующей слаженной работы микробиологов и клиницистов [1, 8, 11, 14]. Анализ протоколов вскрытий в РОНЦ им. Н.Н. Блохина показал, что у трети больных причиной смерти явились инфекционные осложнения, при этом летальность от инфекции среди всех умерших достигала 75 % [11].

Наибольшую проблему в настоящий момент представляют инфекционные осложнения, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами. В последние годы отмечен значительный рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных этими возбудителями. Достаточно длительное время медицинскую общественность волновали инфекции, вызванные устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*. Синегнойная палочка имеет природную резистентность к антибактериальным препаратам. Она обусловлена прежде всего особенностями строения внешней мембраны клетки, основным компонентом которой является полисахаридный слой [15]. Природная резистентность синегнойной палочки обусловлена также способностью этого микроорганизма синтезировать хромосомные бета-лактамазы класса C, плазмидные бета-лактамазы классов A, D, B. Устойчивость *P. aeruginosa* формируется достаточно быстро на этапе первой линии антимикробной терапии [1, 4, 5, 15]. Гидрофобные (липофильные) и амфифильные антибиотики (фторхинолоны, тетрациклины, хлорамфеникол) легко проникают через внешнюю мембрану грамотрицательных микроорганизмов. Однако обладают слабой антипсевдомонадной активностью или вовсе лишены ее. Кроме того, их природную активность ограничивает наличие у *P. aeruginosa* механизма активного выведения липофильных антибиотиков из цитоплазмы – выброса (efflux pump). Основным механизмом устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам является мутация одного из пориновых белков (OprD), посредством которого осуществляется транспорт антибиотиков в клетку и активация системы активного выведения (MexA-MexB-OprM) [4, 5]. Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, представляют серьезную проблему для стационара любого профиля. В 16 % случаев *P. aeruginosa* является этиологическим агентом инфекций дыхательных путей, в 12 % – инфекций мочевых путей, в 10 % – инфекций кровотока, в 8 % – возбудителем раневых инфекций. Атрибутивная летальность при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, достигает 30 %, а при инфекциях нижних дыхательных путей – 40–50 % [4, 5, 15]. В Российском онкологическом научном центре количество штаммов *P. aeruginosa* за последние 5 лет значимо не изменилось. В настоящий момент наметилась тенденция к снижению частоты ее выделения. По сравнению с 2008 г. можно отметить

достоверное увеличение показателей чувствительности к большинству групп антибактериальных препаратов. В настоящий момент 9,7 % штаммов *P. aeruginosa* являются XDR (*extremely-drug-resistant*) [1].

Однако несколько лет назад появилась новая, более серьезная проблема – мультирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii*, а в последнее время – мультирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*. Впервые как о возбудителе инфекции об *Acinetobacter spp* заговорили в конце прошлого столетия. В то время из стран Ближнего Востока в клинику США доставляли большое количество солдат с инфицированными огнестрельными ранами, которым назначали стандартную антибактериальную терапию для лечения раневой инфекции. Однако клинической эффективности не было. Удивительно, но при микробиологическом исследовании вместо ожидаемых грамположительных микроорганизмов была выделена неферментирующая грамотрицательная палочка – *A. baumannii*. Прошло несколько лет, и об *A. baumannii* заговорила вся мировая медицинская общественность. Сейчас *A. baumannii* – это один из наиболее проблемных госпитальных микроорганизмов, устойчивый практически ко всем имеющимся на сегодняшний день антибактериальным препаратам. *A. baumannii* – свободно живущий сапрофит, обладает высокой устойчивостью во внешней среде. *A. baumannii* может длительное время выживать на искусственных, сухих и влажных поверхностях предметов больничной среды, образуя биопленки [1, 16, 17]. Внутри биопленки жизнедеятельность *A. baumannii* замедляется, и бактерии могут сохраняться в течение длительного срока. *A. baumannii* обладает различными механизмами устойчивости: выработка бета-лактамаз, мутация пориновых белков (OprD), система эффлюкса [18–25]. Все эти факторы в комплексе обеспечивают высокую устойчивость штаммов *A. baumannii* и, как следствие, частые неудачи в лечении больных с инфекцией, вызванной MDR и XDR *A. baumannii*. У тяжелых больных клиника патогенность *A. baumannii* проявляется наиболее остро. Это пациенты после длительной ИВЛ, с наличием ОРДС, после массивной кортикостероидной терапии, с сепсисом, септическим шоком, полиорганной недостаточностью и т. д. [1, 26]. Смертность от инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *A. Baumannii*, по данным разных авторов, составляет 25–40 %, а при инфекциях нижних дыхательных путей – 60–80 % [6, 27, 28]. В Российском онкологическом научном центре за последние 5 лет частота выделения *A. baumannii* увеличилась в 2,2 раза. С 2010 г. отмечается рост резистентности штаммов *A. baumannii*. Чувствительность *A. baumannii* к карбапенемам в настоящий момент практически отсутствует, 59,6 % штаммов обладают чрезвычайной рези-

стентностью – XDR (extremely-drug-resistant) к антибактериальным препаратам [1].

*Klebsiella pneumoniae* впервые была выделена в 1882 г. Карлом Фридлендером и первоначально определена как микроорганизм, вызывающий пневмонию. В настоящее время *K. pneumoniae* вызывает широкий спектр инфекционных осложнений. Реальной проблемой в течение последних нескольких лет являются штаммы *K. pneumoniae*, вырабатывающие металло-бета-лактамазы (карбапенемазы) [1, 29]. Карбапенемаз-продуцирующие штаммы (КРС) *K. pneumoniae* устойчивы почти ко всем известным антибактериальным препаратам и в 40–61 % случаев приводят к летальному исходу [30]. В одной из клиник США у 18 больных была зафиксирована вспышка инфекции кровотока, вызванная ОХА-48 КРС *K. pneumoniae*. У 11 (61,1 %) больных был зафиксирован летальный исход, причина – сепсис [31]. В целом, в США в 2009–2010 гг. 13 % инфекций кровотока были вызваны КРС *K. pneumoniae*. Одной из серьезных проблем в мире является распространение NDM-1 гена, кодирующего Нью-Дели металло-β-лактамазу (NDM-1) в Enterobacteriaceae. Продукт гена NDM-1 способен гидролизовать практически все бета-лактамы антибиотиков и в сочетании с другими механизмами резистентности делает бактерию устойчивой почти ко всем группам антибактериальных препаратов. Первый штамм, продуцирующий NDM-1, был выделен в 2008 г. у гражданина Швеции индийского происхождения, который поступил в больницу

Нью-Дели с инфекцией мочевыводящих путей. Большинство штаммов NDM-1 выделяется в Индии, Пакистане и Бангладеш. Однако встречаются случаи выделения таких штаммов в России, США, Канаде, Франции, Германии, Швеции, Соединенном Королевстве, Гонконге и других странах [32–35]. Плазмиды, кодирующие blaNDM-1, посредством конъюгации и активного горизонтального переноса могут быстро распространяться между различными видами бактерий, в том числе неродственными [31, 36, 37]. Например, blaNDM-1 уже были обнаружены у *Acinetobacter baumannii* и *Vibrio cholerae* [38]. Данный факт делает ситуацию катастрофичной. Инфекции кровотока, вызванные ОХА-48-продуцирующими Enterobacteriaceae, имеют плохой прогноз и в 70 % случаев приводят к смерти пациента [4, 39]. В течение последних 3 лет в Российском онкологическом научном центре также появились штаммы *K. pneumoniae* ОХА-48. С 2010 г. их количество увеличилось с 8,6 % до 36,1 % [1, 40].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация в онкологическом стационаре требует пристального внимания эпидемиологов, микробиологов и клиницистов. Проведение мониторинга эпидемиологического пейзажа и использование рациональных подходов при назначении антибактериальной терапии целесообразны, поскольку будут способствовать сокращению длительности пребывания больных в стационаре, повышению эффективности лечения, уменьшению финансовых затрат.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике [дис... докт. мед. наук]. [Москва]; 2015. 252 с.
2. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013; 24 (3–4): 46–49.
3. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными *Acinetobacter baumannii* у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2011; 6: 14–18.
4. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В., Поликарпова С.В., Карбак В.И., Меньшикова Е.Д., Тишков В.И., Черкашин Е.А., Белобородов В.Б. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 2–3 (50): 33–41.
5. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии. 2004; 44: 263–306.
6. Dent L.L., Marshall D.R., Pratap S. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis. 2010 Jul 7; 10: 196. doi: 10.1186/1471-2334-10-196.
7. Esposito S., Leon S. Antimicrobial treatment of infections in intensive care units. Role of infectious disease. Int J Antimicrob Agents. 2007; 29: 494–500.
8. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. Geneva. 2001; 90.
9. Center for Disease Control and Prevention [cited 01.11.2016]. Available from: www.cdc.gov.
10. Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В., Краснов В.Г. Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter spp.* – возбудитель или свидетель. Инфекции в хирургии. 2008; 1 (6): 18–24.
11. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М., 2009; 472 с.
12. Bowers D.R., Liew Y.X., Lye D.C., Kwa A.L., Hsu L.Y., Tam V.H. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for

13. Paeruginosa bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar; 57 (3): 1270–4. doi: 10.1128/AAC.02235-12.
14. Mandel G.L. Principles and Practice of Infectious Diseases. 16<sup>th</sup> ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2010; 4320 p.
15. Wang C.Y., Jermg J.S., Cheng K.Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes. Clinical Microbiology and Infection. 2006; 12: 63–64.
16. Руднов В.А., Зубарев А.С. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Consilium medicum. 2008; 1: 37–44.
17. Gootz T.D., Marra A. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-resistant Threat: Overview of Antibiotic-resistance mechanism. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2008; 6 (3): 309–325.
18. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21 (3): 538–82. doi: 10.1128/CMR.00058-07.
19. Abbott I., Cerqueira G.M., Bhuiyan S., Peleg A.Y. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Apr; 11 (4): 395–409. doi: 10.1586/eri.13.21.
20. Adams M.D., Nickel G.C., Bajaksouzian S., Lavender H., Murthy A.R., Jacobs M.R., Bonomo R.A. Resistance to Colistin in *Acinetobacter baumannii* Associated with Mutations in the PmrAB Two-Component System. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Sep; 53 (9): 3628–34. doi: 10.1128/AAC.00284-09.
21. Bonomo R.A., Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Diseases. 2006; 43 (2): 49–56. doi: 10.1086/504477.
22. Cai Y., Chai D., Wang R., Liang B., Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J Antimicrob Chemother. 2012 Jul; 67 (7): 1607–15. doi: 10.1093/jac/dks084.
23. Chiu C.H., Lee H.Y., Tseng L.Y., Chen C.L., Chia J.H., Su L.H., Liu S.Y. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2010 Apr; 35 (4): 382–6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.009.

23. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35 (3): 219–22.
24. Kim Y.J., Hong K.W., Wie S.H., Park Y.J., Jeong H., Kan M.W. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: diversity of resistant mechanisms and risk factors for infection. *Epidemiol Infect*. 2012 Jan; 140 (1): 137–45. doi: 10.1017/S0950268811000744.
25. Lee H.Y., Chen C.L., Wang S.B., Su L.H., Chen S.H., Liu S.Y., Wu T.L., Lin T.Y., Chiu C.H. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanism and clinical implications. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Apr; 37 (4): 302–8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.015
26. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Ключникова И.А., Петухова И.Н. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 4: 11–19.
27. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Siempos I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care*. 2006; 10: 48.
28. Monaghan K. Strategic Implications of Global Health. National intelligence council Washington DC. 2008; ICA-2008-10D.
29. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul; 67 (7): 1597–606. doi: 10.1093/jac/dks121.
30. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae [cited 01.11.2016]. Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
31. Poirel L., Schrenzel J., Cherkaoui A., Bernabeu S., Renzi G., Nordmann P. Molecular analysis of NDM-1-producing enterobacterial isolates from Geneva, Switzerland. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug; 66 (8): 1730–3. doi: 10.1093/jac/dkr174.
32. Шабанова В.В., Краснова М.В., Божкова С.А., Агеев В.А., Лазарева И.В., Руклина А.Н., Сидоренко С.В. Первый случай выявления в России *Klebsiella pneumoniae* ST147, продуцирующий NDM-1 карбапенемазу в травматолого-ортопедическом стационаре. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 2 (76): 90–98.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
34. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2013; 70: 195–283.
35. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F., NISC Comparative Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 22; 4 (148): 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.3004129.
36. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C.G., Irfan S., Krishnan P., Kumar A.V., Maharjan S., Mushtaq S., Noorie T., Paterson D.L., Pearson A., Perry C., Pike R., Rao B., Ray U., Sarma J.B., Sharma M., Sheridan E., Thirunarayan M.A., Turton J., Upadhyay S., Warner M., Welfare W., Livermore D.M., Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep; 10 (9): 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
37. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla<sub>ndm-1</sub>*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 5046–54.
38. Chen Y., Lin A., Siu L.K., Koh T.H. Sequence of Closely Related Plasmids Encoding *bla* (NDM-1) in Two Unrelated *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Singapore. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48737. doi: 10.1371/journal.pone.0048737.
39. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Eurosurveillance*. 2012; 17(Issue 26): 27.
40. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (MDR) штаммами *K. pneumoniae*. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; 2: 5–8.

Поступила 7.11.16

Принята в печать 16.01.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Григорьевская Злата Валерьевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191.

**Петухова Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

**Багирова Наталья Сергеевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 3189-8188.

**Шильникова Ирина Ивановна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: iish54@mail.ru. SPIN-код: 9400-6222.

**Терещенко Инна Васильевна**, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru.

**Григорьевский Евгений Дмитриевич**, студент 5-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет (Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.

**Дмитриева Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Блохина» (Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## NASOCOMIAL INFECTIONS IN CANCER PATIENTS: PROBLEM OF GRAM-NEGATIVE BACTERIAL RESISTANCE

Z.V. Grigorievskaya<sup>1</sup>, I.N. Petukhova<sup>1</sup>, N.S. Bagirova<sup>1</sup>, I.I. Shilnikova<sup>1</sup>,  
I.V. Tereshchenko<sup>1</sup>, E.D. Grigorievsky<sup>2</sup>, N.V. Dmitrieva<sup>1</sup>

Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia<sup>1</sup>  
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru<sup>1</sup>  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup>  
8, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

The problem of prevention and treatment of hospital-acquired (nosocomial) infections excites progressive minds of humanity for centuries. The risk and incidence of nosocomial infections are constantly increasing. It becomes harder and harder to fight with them. Special attention is paid to nosocomial infections caused by resistant gram-negative organisms. This is a problem for clinics in all countries. National programs for the prevention of the development and spread of resistant strains have been developed in the majority of countries. Infectious complications develop more frequently and more severe in cancer patients than in non-cancer patients. Infectious complications in these patients are mainly associated with hospital-acquired infections. Complications caused by resistant gram-negative microorganisms, such as *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *K. pneumoniae* are especially dangerous complications. The clinical management of these patients is difficult and requires teamwork of microbiologists and clinicians.

**Key words:** cancer patients, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, resistant gram-negative microorganisms, nosocomial infections, treatment of infections, antibiotics.

### REFERENCES

1. Grigorievskaya Z.V. Treatment strategy for nosocomial infections caused by resistant microorganisms in cancer clinics. [Doctoral thesis]. [Moscow]; 2015. 252 p. [in Russian]
2. Grigorievskaya Z.V. Problem of hospital-acquired infections in cancer clinics. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013; 24 (3-4): 46-49. [in Russian]
3. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Infectious infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2011; 6: 14-18. [in Russian]
4. Sidorenko S.V., Rezvan S.P., Eremina L.V., Polikarpova S.V., Karbak B.I., Menshikova E.D. Etiology of severe hospital-acquired infections in intensive care departments and antibiotic resistance among pathogens. Antibiotics and chemotherapy. 2005; 2-3 (50): 33-41. [in Russian]
5. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molecular bases of resistance to antibiotics. Advances in biological chemistry. 2004; 44: 263-306. [in Russian]
6. Dent L.L., Marshall D.R., Pratap S. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infect Dis. 2010 Jul 7; 10: 196. doi: 10.1186/1471-2334-10-196.
7. Esposito S., Leon S. Antimicrobial treatment of infections in intensive care units. Role of infectious disease. Int J Antimicrob Agents. 2007; 29: 494-500.
8. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. Geneva. 2001; 90.
9. Center for Disease Control and Prevention [cited 01.11.2016]. Available from: www.cdc.gov.
10. Belotserkovsky B.Z., Gelfand E.B., Popov T.V., Krasnov V.G. Hospital-acquired microorganisms. Infections in surgery. 2008; 1 (6): 18-24. [in Russian]
11. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. Moscow. 2009; 472 p. [in Russian]
12. Bowers D.R., Liew Y.X., Lye D.C., Kwa A.L., Hsu L.Y., Tam V.H. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *P. aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar; 57 (3): 1270-4. doi: 10.1128/AAC.02235-12.
13. Mandel G.L. Principles and Practice of Infections Diseases. 16<sup>th</sup> ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2010; 4320 p.
14. Wang C.Y., Jerng J.S., Cheng K.Y. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes. Clinical Microbiology Infection. 2006; 12: 63-64.
15. Rudnov V.A., Zubarev A.S. Infections caused by *P. aeruginosa* in *Acinetobacter spp* in intensive care unit. Consilium medicum. 2008; 1: 37-44. [in Russian]
16. Gootz T.D., Marra A. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-resistant Threat: Overview of Antibiotic-resistance mechanism. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2008; 6 (3): 309-325.
17. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21 (3): 538-82. doi: 10.1128/CMR.00058-07.
18. Abbott I., Cerqueira G.M., Bhuiyan S., Peleg A.Y. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Apr; 11 (4): 395-409. doi: 10.1586/eri.13.21.
19. Adams M. D., Nickel G.C., Bajaksouzian S., Lavender H., Murthy A.R., Jacobs M.R., Bonomo R.A. Resistance to Colistin in *Acinetobacter baumannii* Associated with Mutations in the PmrAB Two-Component System. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Sep; 53 (9): 3628-34. doi: 10.1128/AAC.00284-09.
20. Bonomo R.A., Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Diseases. 2006; 43 (2): 49-56. doi: 10.1086/504477.
21. Cai Y., Chai D., Wang R., Liang B., Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. J Antimicrob Chemother. 2012 Jul; 67 (7): 1607-15. doi: 10.1093/jac/dks084.
22. Chiu C.H., Lee H.Y., Tseng L.Y., Chen C.L., Chia J.H., Su L.H., Liu S.Y. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. Int J Antimicrob Agents. 2010 Apr; 35 (4): 382-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.009.
23. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2010; 35 (3): 219-22.
24. Kim Y.J., Hong K.W., Wie S.H., Park Y.J., Jeong H., Kan M.W. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: diversity of resistant mechanisms and risk factors for infection. Epidemiol Infect. 2012 Jan; 140 (1): 137-45. doi: 10.1017/S0950268811000744.
25. Lee H.Y., Chen C.L., Wang S.B., Su L.H., Chen S.H., Liu S.Y., Wu T.L., Lin T.Y., Chiu C.H. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanism and clinical implications. Int J Antimicrob Agents. 2011 Apr; 37 (4): 302-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.015.
26. Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Dyakova S.A., Klyuchnikova I.A., Petukhova I.N. Therapeutic strategies against infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Siberian Journal of Oncology. 2012; 4: 11-19. [in Russian]

27. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Siempos I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care*. 2006; 10: 48.
28. Monaghan K. Strategic Implications of Global Health. National intelligence council Washington DC. 2008; ICA-2008-10D.
29. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul; 67 (7): 1597–606. doi: 10.1093/jac/dks121.
30. *Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* [cited 01.11.2016]. Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
31. Poirel L., Schrenzel J., Cherkaoui A., S. Bernabeu, G. Renzi, P. Nordmann. Molecular analysis of NDM-1-producing enterobacterial isolates from Geneva, Switzerland. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug; 66 (8): 1730–3. doi: 10.1093/jac/dkr174.
32. Shabanova V.V., Krasnova M.V., Bozhkova S.A., Ageevets V.A., Lazareva I.V., Rukina A.N., Sidorenko S.V. The first case of detection of *Klebsiella pneumoniae* ST147 in Russia, producing NDM-1 carbapenemases in trauma and orthopedic hospital. *Traumatology and Orthopedics*. 2015; 2 (76): 90–98. [in Russian]
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
34. *Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery*. American Journal of Health-System Pharmacy. 2013; 70: 195–283.
35. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F., NISC Comparative Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 22; 4 (148): 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.3004129.
36. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C.G., Irfan S., Krishnan P., Kumar A.V., Maharjan S., Mushtaq S., Noorie T., Paterson D.L., Pearson A., Perry C., Pike R., Rao B., Ray U., Sarma J.B., Sharma M., Sheridan E., Thirunarayan M.A., Turton J., Upadhyay S., Warner M., Welfare W., Livermore D.M., Woodford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep; 10(9): 597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
37. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla<sub>NDM-1</sub>*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 5046–54.
38. Chen Y., Lin A., Siu L.K., Koh T.H. Sequence of Closely Related Plasmids Encoding *bla* (NDM-1) in Two Unrelated *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Singapore. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48737. doi: 10.1371/journal.pone.0048737.
39. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Eurosurveillance*. 2012; 17 (Issue 26): 27.
40. Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V. An outbreak of nosocomial infections caused by multiresistant (MDR) strains of *K. pneumoniae*. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 5–8. [in Russian]

Received 7.11.16  
Accepted 16.01.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Grigorievskaya Zlata V.**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [zlatadoc@list.ru](mailto:zlatadoc@list.ru). SPIN-code: 4416-5191.

**Petukhova Irina N.**, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [irinapet@list.ru](mailto:irinapet@list.ru). SPIN-code: 1265-2875.

**Bagirova Natalia S.**, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [nbagirova@mail.ru](mailto:nbagirova@mail.ru). SPIN-code: 3189-8188.

**Shilnikova Irina I.**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [iish54@mail.ru](mailto:iish54@mail.ru). SPIN-code: 9400-6222.

**Tereshchenko Inna V.**, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [in.ter68@inbox.ru](mailto:in.ter68@inbox.ru).

**Grigorievsky Evgeny D.**, 5-th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: [mr-jake916@gmail.com](mailto:mr-jake916@gmail.com).

**Dmitrieva Natalia V.**, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [prof.ndmitrieva@mail.ru](mailto:prof.ndmitrieva@mail.ru). SPIN-code: 8217-2448.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**