

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОТДЕЛЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

А.В. Любимова¹, С.А. Ряховских¹, Н.А. Шаляпина¹, Т.В. Бродина¹,
М.Ю. Аверьянова², Б.И. Асланов¹, В.В. Нечаев¹

¹ ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Цель исследования: выявить эпидемиологические особенности бактериальных инфекций у пациентов и закономерности циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов в отделениях трансплантации костного мозга. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе трех отделений трансплантации костного мозга. С целью выявления эпидемиологических особенностей бактериальных инфекций было проведено проспективное наблюдение с 01.04 по 31.08.14 года (91 пациент), которое включало активное выявление случаев инфекции и микробиологическое обследование пациентов. Для выявления циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов проводились исследования точечной превалентности (59 пациентов, 170 исследований объектов внешней среды). Для изучения значения колонизации проводился микробиологический мониторинг за колонизацией пациентов при поступлении в отделение, далее каждую неделю до выписки. Исследованию подлежали смывы с кожи и слизистой оболочки ротовой полости, кал. Выполнено 639 исследований от 50 пациентов. **Результаты:** в ходе исследования выявлена высокая частота инфекционных осложнений у пациентов отделений ТКМ (100 случаев бактериальных инфекционных осложнений у 57 пациентов: сепсис — 30,8 на 100 пациентов, пневмония — 26,4 на 100 пациентов, инфекции мочевыводящих путей — 32,9 на 100 пациентов, инфекции мягких тканей — 9,9 на 100 пациентов, катетер-ассоциированная инфекция кровотока — 9,9 на 100 пациентов). Большинство инфекций были вызваны грамотрицательными микроорганизмами, в частности *K. pneumoniae*. Началу клинических проявлений предшествовала колонизация пациента данными микроорганизмами. Летальные исходы наблюдались от сепсиса и пневмонии, вызванных *K. pneumoniae* и/или *P. aeruginosa*. Сепсис и пневмония возникали чаще на фоне цитопении RR 2,63 [95% ДИ 1,52–4,57] $p = 0,004$ и RR 3,97 [95% ДИ 2,19–7,19] $p < 0,001$ соответственно. В динамике частота колонизации пациентов чувствительными к антибиотикам микроорганизмами снижалась, а резистентными увеличивалась. Серия превалентных исследований выявила постоянную циркуляцию VRE в отделении с контактно-бытовым путем передачи через объекты бытового назначения. Мультирезистентные грамотрицательные микроорганизмы не имели постоянной циркуляции и появлялись эпизодически на фоне циркуляции чувствительных штаммов этих возбудителей. **Выводы.** Требуется внедрение проспективного эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в отделениях данного профиля. Широкая контаминация бытовых объектов внешней среды пока-

Адрес для переписки:

Ряховских Светлана Александровна
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 921 799-28-48 (моб.).
E-mail: svetaryahovskikh@list.ru

Contacts:

Svetlana A. Ryakhovskikh
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Piskarevskii pr., 47,
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Phone: +7 921 799-28-48 (mobile).
E-mail: svetaryahovskikh@list.ru

Библиографическое описание:

Любимова А.В., Ряховских С.А., Шаляпина Н.А., Бродина Т.В.,
Аверьянова М.Ю., Асланов Б.И., Нечаев В.В. Эпидемиологические
особенности бактериальных инфекций в отделении трансплантации
костного мозга // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 4. С. 350–358.
doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-350-358

Citation:

Lyubimova A.V., Ryakhovskikh S.A., Shalyapina N.A., Brodina T.V.,
Averyanova M.Yu., Aslanov B.I., Nechaev V.V. Epidemiological features
of bacterial infections in bone marrow transplant units // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 4,
pp. 350–358. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-350-358

зывает необходимость усиления гигиенического обучения пациентов и посетителей, а также дезинфекции данных объектов. Кроме того, мы рекомендуем внедрение еженедельного обследования пациентов на носительство ММАР в кишечнике.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, факторы-риска, ванкомицин-резистентные энтерококки, превалентность, молекулярно-генетическое типирование, трансплантация костного мозга.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF BACTERIAL INFECTIONS IN BONE MARROW TRANSPLANT UNITS

Lyubimova A.V.^a, Ryakhovskikh S.A.^a, Shalyapina N.A.^a, Brodina T.V.^a, Averyanova M.Yu.^b, Aslanov B.I.^a, Nechaev V.V.^a

^a North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Pediatric Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to identify the epidemiological features of bacterial infections in patients and circulation of epidemiologically significant microorganisms in the bone marrow transplant (BMT) units. *Materials and methods.* The study was conducted in three BMT departments. To identify the epidemiological features of bacterial infections, a prospective observational study was conducted from 01 April 2014 to 31 August 2014 (91 patients) which included active detection of cases of infection and microbiological examination of patients. In order to detect the circulation of epidemiologically significant microorganisms, point prevalence studies (59 patients, 170 environmental samples) were conducted. To study the role of colonization, microbiological monitoring of patients on admission to the department was carried out, and repeated every week before discharge. Swab samples from skin and mucous membrane of the oral cavity and stool samples were included in the monitoring. In total, 639 samples from 50 patients were tested. *Results.* The study revealed a high incidence of infectious complications in BMT patients (100 cases of bacterial infections in 57 patients: sepsis 30.8 per 100 patients, pneumonia 26.4 per 100 patients, urinary tract infections 32.9 per 100 patients, soft tissue infection 9.9 per 100 patients, catheter-associated bloodstream infection 9.9 per 100 patients). Most infections were caused by Gram-negative bacteria, in particular *K. pneumoniae*. The onset of disease manifestation was preceded by colonization of the patient with these microorganisms. Fatal outcomes were observed from sepsis and pneumonia caused by *K. pneumoniae* and/or *P. aeruginosa*. Sepsis and pneumonia were often associated with cytopenia, RR 2.63 [95% CI 1.52–4.57] $p = 0.004$ and RR 3.97 [95% CI 2.19–7.19] $p < 0.001$ respectively. In course of observation, the frequency of colonization of patients with microorganisms susceptible to antibiotics decreased, and colonization with resistant pathogens increased. A series of prevalence studies revealed a constant circulation of VRE in the BMT units with a contact-transmission via household objects. Multidrug-resistant gram-negative microorganisms did not have a constant circulation and appeared sporadically against the background of the constant circulation of susceptible strains of these pathogens. *Conclusions.* Prospective epidemiological surveillance and microbiological monitoring are required in the BMT units. Widespread contamination of household objects in the environment indicates the need to strengthen the hygienic education of patients and visitors as well as disinfection of these facilities. In addition, we recommend introduction of weekly fecal screening cultures to monitor intestinal colonization of patients with MDRO.

Key words: hospital-acquired infections, risk factors, vancomycin-resistant enterococci, prevalence, molecular typing, bone marrow transplantation.

Введение

В мире трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ежегодно выполняют более чем 50 000 пациентам при более чем 70 заболеваниях [1]. Угнетение иммунной системы пациента при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток закономерно приводит к увеличению количества и тяжести инфекционных осложнений. Среди первичных и вторичных причин смерти больных злокачественными болезнями крови наиболее частой являются инфекционные осложнения — 37% случаев [2].

Также инфекционные осложнения, наряду с рецидивом гемобластоза, являются основной

причиной неудач трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга или периферической крови. В течение нескольких месяцев после трансплантации реципиент переживает состояние, которое характеризуется глубокой миелосупрессией и иммунодефицитом.

Клиническая симптоматика чаще всего скудная, и распознать вовлечение органов в инфекционный процесс удастся не более чем у 30–40% пациентов; выделить микроорганизмы из крови или других диагностически значимых биосубстратов — еще реже: в 20–25% случаев.

Несмотря на то, что смертность, ассоциированная с инфекциями после аллогенной ТГСК, в последние два десятилетия была снижена,

проблема инфекционных осложнений остается актуальной, особенно в связи с ростом числа микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью [5].

Таким образом, присоединение инфекционных осложнений в процессе лечения гемобластозов может стать причиной гибели даже при отсутствии прогрессирующего роста опухоли. На фоне нейтропении риск развития инфекционных осложнений значительно возрастает, они приобретают атипичное, тяжелое и затяжное течение [7]. Единственным выходом из сложившейся ситуации является разработка обоснованных режимов антибактериальной профилактики и терапии, основанных на изучении этиологии, спектра антибиотикорезистентности возбудителей, а также факторов риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Цель исследования: выявление эпидемиологических особенностей бактериальных инфекций у пациентов и циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов в отделениях трансплантации костного мозга.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе трех отделений трансплантации костного мозга Научно-исследовательского института гематологии, трансплантологии и онкологии имени Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика Павлова и на базе кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова МЗ РФ.

Исследование проводилось в несколько этапов разными методами эпидемиологического исследования.

Выявление эпидемиологических особенностей бактериальных инфекций. Изучение частоты, этиологии и факторов риска развития бактериальных инфекционных осложнений проводилось методом проспективного наблюдения с 01.04 по 31.08.14 г. Под наблюдением находился 91 пациент. О пациентах собирались следующие данные: возраст, диагноз, количество предыдущих госпитализаций, курсов полихимиотерапии, терапия в ходе текущей госпитализации, длительность применения инвазивных устройств, пребывание в отделении реанимации, исход, длительность цитопении, инфекционные осложнения и их этиология. Рутинное микробиологическое обследование пациентов проводилось по следующей схеме: посев мочи, кала, смыва со слизистой оболочки ротовой полости за 2 недели до трансплантации

костного мозга (ТМК), затем посев мочи, смыва со слизистой оболочки ротовой полости каждые 3 дня в период нейтропении. Микробиологические исследования других биосубстратов проводились по клиническим показаниям. Нейтропения определялась как снижение абсолютного числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (ANC) в периферической крови до 1,5 тыс. в 1 мкл крови и ниже [8, 9]. Для диагностики сепсиса использовали критерии Европейского общества интенсивной терапии [10], Интернациональной организации «Сепсис-Форум» [11], согласительной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции [12]. Диагностика катетер-ассоциированной инфекции кровотока осуществлялась согласно классификации и критериям, разработанным Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [13, 14, 15]. Диагностика бактериальной пневмонии осуществлялась на основании критериев нозокомиальной и внебольничной пневмоний экспертов Российского респираторного общества (РРО), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАР), Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) [16, 17, 18]. Диагностическими критериями для выявления инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) являлись лейкоцитурия и бактериурия (10 и более микробных тел в 1 мл мочи или более 10^5 колоний микроорганизмов одного вида, выросших при посеве 1 мл мочи, или 10^3 колоний микроорганизмов одного вида из 1 мл мочи, взятой мочевым катетером). Клинические признаки ИМВП могли варьировать от асимптоматической бактериурии до выраженной интоксикации, дизурии и анурии.

Для изучения колонизации проводился микробиологический мониторинг пациентов при поступлении в отделение, а далее каждую неделю до выписки из отделения. Исследованию подлежали смывы с кожи и слизистой оболочки ротовой полости, кал. Всего выполнено 639 исследований материала, полученного от 50 пациентов.

Выявление циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов. Изучение циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов проводилось методом исследований точечной превалентности. Трижды в течение 3 месяцев через равные промежутки времени проводились бактериологические исследования смывов со слизистой оболочки ротовой полости, кожи, посева мочи, кала пациентов, а также смывов с объектов внешней среды. Еще

2 исследования были проведены через 3 и 6 месяцев. Всего были обследованы 59 пациентов (162 исследования), проведено 170 исследований объектов внешней среды.

Определение антибиотикорезистентности проводилось диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS [19] на агаре Мюллера–Хинтон и методом серийных разведений на анализаторе «ВИТЕК-2».

Верификация устойчивости энтерококков к ванкомицину осуществлялась амплификацией касет ванкомицин-резистентности *vanA* и *vanB* согласно методике, предложенной Dutka-Malen S. et al. [20]. Молекулярно-генетическое типирование энтерококков методом ПЦР со «случайными» праймерами (RAPD-ПЦР) проводилось с применением универсального праймера R5 (5'-AACGCGCAAC-3') в концентрации 50 пмоль/мкл согласно условиям реакции, предложенным Martin B. с соавт. [21]. VNTR-анализ проводился с использованием методики, предложенной J. Top с соавт. [22].

Молекулярно-генетическое типирование грамотрицательных бактерий методом RAPD-ПЦР с применением праймера M13 [23].

Реакции проводились на амплификаторах CFX96 (Bio-Rad, США) и «Терцик» («ДНК-Технология», Россия), Mastercycler (Eppendorf AG, Германия)

Таблица 1. Причина смерти и этиология инфекционных осложнений

Table 1. Etiology of infection mortality

| Причина смерти/этиология Etiology of mortality | абс. abs. | % |
|---|--------------|-------|
| Неинфекционная Noncontagious disease | 9 | 30,0 |
| Аспергиллез легких Pulmonary aspergillosis | 1 | 3,3 |
| Инфекция легких неуточненной этиологии Not otherwise specified lung infection | 6 | 20,0 |
| Пневмония/К. pneumoniae Pneumonia/ <i>K. pneumoniae</i> | 3 | 10,0 |
| Пневмония/К. pneumoniae, P. aeruginosa Pneumonia/ <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 3,3 |
| Пневмония/P. aeruginosa Pneumonia/ <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 3,3 |
| Пневмония-сепсис/К. pneumoniae Pneumonia-sepsis/ <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 16,7 |
| Пневмония-сепсис/P. aeruginosa Pneumonia-sepsis/ <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 6,7 |
| Сепсис/К. pneumoniae Sepsis/ <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 3,3 |
| Сепсис/P. aeruginosa Sepsis/ <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 3,3 |
| Общий итог Total | 30 | 100,0 |

Результаты

Выявление эпидемиологических особенностей бактериальных инфекций

За период проспективного наблюдения было выявлено 100 случаев бактериальных инфекционных осложнений у 57 пациентов: сепсис — 30,8, пневмония — 26,4, инфекции мочевыводящих путей — 32,9, инфекции мягких тканей — 9,9, катетер-ассоциированная инфекция кровотока — 9,9 на 100 пациентов.

В 70 (71,4%) случаях инфекционные осложнения были обусловлены грамотрицательными микроорганизмами. Наиболее часто они вызывали пневмонию — в 91,7% случаев, сепсис был вызван данными микроорганизмами в 64,3% случаев, инфекции мочевыводящих путей — 76,7%, инфекции мягких тканей — в 85,7%. В 20% случаев инфекции были вызваны ассоциациями микроорганизмов.

Летальность составила 32,97%, при этом в 70% случаев причиной смерти была инфекционная патология, в этиологической структуре которой *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* были выявлены в 66,7% случаях (табл. 1). Летальность от инфекционных осложнений, вызванных данными микроорганизмами, составила 24,6%.

Пневмония увеличивала риск летального исхода в 10,2 раза [95% ДИ 3,81–27,1] $p < 0,01$, сепсис — в 2,3 раза [95% ДИ 1,29–4,28], $p = 0,005$.

Сепсис и пневмония возникали чаще на фоне цитопении (RR 2,63 [95% ДИ 1,52–4,57] $p = 0,004$ и RR 3,97 [95% ДИ 2,19–7,19] $p < 0,001$ соответственно). Медиана длительности цитопении до возникновения сепсиса составила 18 дней, а пневмонии — 1 день, 45,8% пневмоний были диагностированы в первые сутки цитопении. Для других факторов для развития сепсиса статистически значимых различий выявлено не было.

Факторами риска развития пневмонии явились пятая и более госпитализация (RR 1,99 [95% ДИ 1,03–3,87], $p = 0,049$), шестой и более курс полихимиотерапии (RR 2,98 [95% ДИ 1,22–7,25] $p = 0,008$), аллогенная ТКМ (RR 2,46 [95% ДИ 1,08–5,62] $p = 0,022$).

Изучение колонизации пациентов показало, что в 60% случаев инфекционные осложнения возникали на фоне предшествующей колонизации пациента данным микроорганизмом. Инфекция развилась у 35,3% колонизированных пациентов, тогда как при невыявленной колонизации только у 12,1% (RR 2,91 [95% ДИ 0,95–8,94] $p = 0,047$). Частота и соотношение колонизации и клинически выраженных форм инфекций варьировали для различных микроорганизмов.

Так около 50% пациентов развивали клинически выраженных формы инфекций при

Таблица 2. Характеристика генотипов *E. faecium* по результатам MLVA типированияTable 2. Characteristics of *E. faecium* genotypes according to serotyping

| № штамма No. strains of microorganisms | Стационар Hospital | Год Year | VRE <i>vanA</i> | RAPD тип-I RAPD type-I | VNTR |
|--|-----------------------|-------------|-----------------|---------------------------|-------------|
| 170 | Gem | 2014 | + | + | 5-9-3-3-1-2 |
| 50 | Gem | 2013 | + | + | 5-9-3-3-1-2 |
| 6-1 | Gem | 2013 | + | + | 5-9-3-3-1-2 |
| 32 | Gem | 2013 | + | + | 5-9-3-3-1-2 |
| 37 | Gem | 2013 | + | + | 5-9-3-3-2-3 |
| 209 | Gem | 2014 | + | + | 5-9-3-3-2-3 |
| 116 | Gem | 2014 | + | + | 5-9-3-3-2-3 |
| 667 | Gem | 2014 | + | + | 5-9-3-3-2-3 |
| 676 | Gem | 2014 | + | + | 5-9-3-3-2-3 |

инфицировании *K. pneumoniae* и *A.baumannii*, тогда как 75% при инфицировании *P. aeruginosa* и только 16,7% — *Enterobacter* sp.

Микроорганизмы с множественной антибиотикорезистентностью (ММАР) были выделены от 53,1% пациентов, из них *K. pneumoniae*, резистентная к карбапенему — от 22,5% пациентов, *E. faecium*, резистентный к ванкомицину — 18,4% пациентов, *P. aeruginosa*, резистентная к карбапенему, — от 12,2% пациентов.

В динамике частота колонизации пациентов чувствительными к антибиотикам микроорганизмами снижалась, а резистентными — увеличивалась (рис.).

При поступлении и в первую неделю госпитализации в отделение ММАР от пациентов выделено не было. Впервые колонизация пациентов ММАР появляется на 2 неделе госпитализации, резко увеличиваясь на 3 неделе и продолжая оставаться на высоком уровне весь дальнейший период госпитализации.

Следует отметить, что все выделенные штаммы *P. aeruginosa* были резистентны к карбапенему. Только в одном случае пациент был колонизирован и чувствительными, и резистентными к карбапенему штаммами *K. pneumoniae*, во всех остальных случаях наблюдалась колонизация или только чувствительными, или толь-

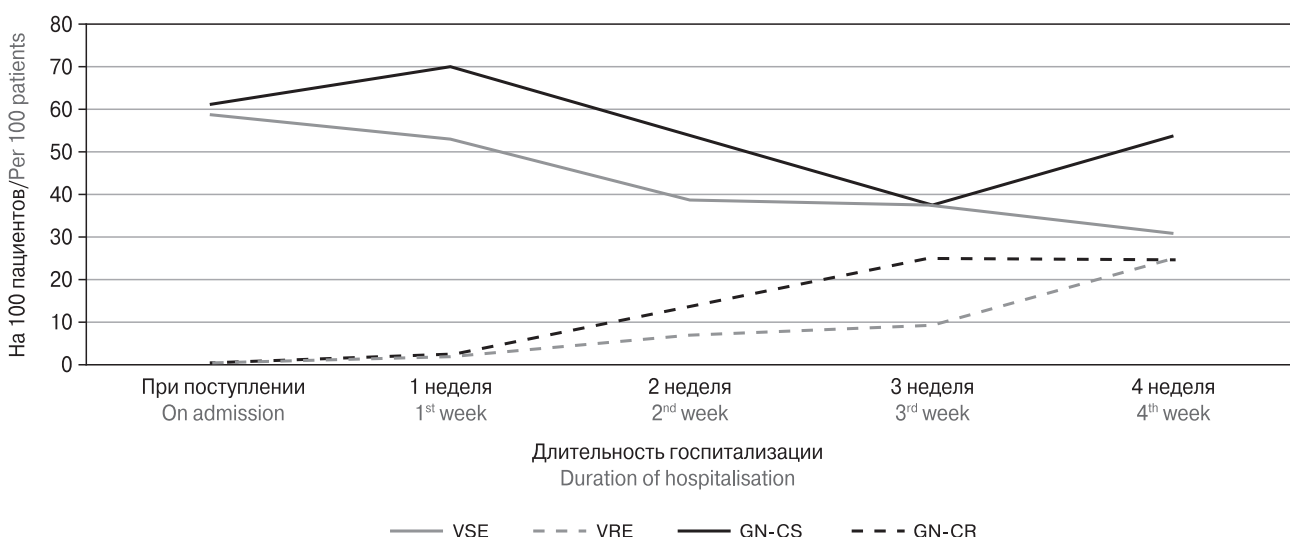


Рисунок. Динамика частоты колонизации/инфекции пациентов в период пребывания в отделении онкогематологии

Figure. Curve of patients colonization/infection rate during hospitalisation at the oncohematology units

VSE — ванкомицин-чувствительный *E. faecium*; VRE — ванкомицин-резистентный *E. faecium*; Гр-CS — карбапенем-чувствительные Гр- микроорганизмы; Гр-CR — карбапенем-резистентные Гр- микроорганизмы.

VSE — vancomycin-sensitive *E. faecium*; VRE — vancomycin-resistant *E. faecium*; Gram-negative-CS — carbapenem-sensitive Gr- microorganisms; Gram-negative-CR — carbapenem-resistant Gr- microorganisms.

ко резистентными к карбапенему штаммами. *E. faecium*, резистентный к ванкомицину, в течение госпитализации замещал *E. faecium*, чувствительного к ванкомицину: в первую неделю госпитализации от пациентов были выделены чувствительные к ванкомицину штаммы, в последующем — устойчивые штаммы.

Наиболее часто ММАР обнаруживались в кале пациентов. Исключение составляла *P. aeruginosa*, которая в 100% случаев была выделена со слизистой оболочки ротовой полости, что свидетельствует о преимущественно экзогенном инфицировании пациентов.

При проведении RAPD-ПЦР для молекулярно-генетического типирования изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в ходе проведения проспективного наблюдения, удалось выявить 2 RAPD типа из 14 протипированных штаммов, резистентных к карбапенемам. RAPD-тип I включал 4 изолята, RAPD-тип II включал 2 изолята *K. pneumoniae*. Все остальные штаммы *K. pneumoniae* не имели сходных паттернов типирования. При типировании штаммов *Enterobacter* spp. было выявлено, что 4 из 5 изолятов имели схожие паттерны типирования, и относились к одному RAPD-типу, что позволяет говорить в пользу госпитального происхождения данного штамма.

Молекулярно-генетическое типирование энтерококков, фенотипически устойчивых к ванкомицину, показало, что 11 из 13 штаммов могли быть отнесены к одному профилю RAPD-типа. Устойчивость к ванкомицину у штаммов данного RAPD-типа была обусловлена наличием кассеты ванкомицинрезистентности *vanA*. Для верификации результатов RAPD-генотипирования, культуры доминировавшего в стационаре RAPD-типа были дополнительно протипированы методом VNTR. В результате VNTR типирования выделено 2 основных MLVA типа (MTs)–MT-1 (5:9:3:3:1:2) и MT-2 (5:9:3:3:2:3), которые циркулируют в данном стационаре длительное время (табл. 2).

Выявление циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов

При изучении циркуляции эпидемиологически значимых микроорганизмов методом исследования точечной превалентности было установлено, что среди грамотрицательных микроорганизмов преобладали *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. Грамположительные микроорганизмы были представлены в большинстве случаев *S. epidermidis*, *E. faecium*, *E. faecalis*. Выявлена контаминация объектов внешней среды такими эпидемиологически значимыми микроорганизмами, как *K. pneumoniae*, ванкомицин-резистентные *E. faecium*. Множественная устойчивость к антибиотикам была обнаружена у *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*.

В разные этапы исследования частота выделения ММАР была неодинаковой.

В большинстве исследований точечной превалентности от пациентов и из смывов с объектов внешней среды был выделен VRE. Удельный вес колонизированных VRE пациентов от всех колонизированных *E. faecium* колебался от 0 до 66,7%. Факторами передачи чаще всего служили объекты внешней среды бытового назначения — столы в палатах, микроволновая печь, холодильники. Следует отметить, что в исследовании № 2 VRE был обнаружен в палате на столе при отсутствии колонизированных пациентов в отделении, что может косвенно свидетельствовать о возможности длительного выживания VRE на объектах внешней среды.

Несмотря на то, что колонизация *Enterobacter* sp. наблюдалась на протяжении первых четырех исследований, *Enterobacter* sp., устойчивый к карбапенемам (ECLCR), был обнаружен только в исследовании № 4 и доля пациентов, колонизированных им, от всех колонизированных *Enterobacter* sp. составила 24,8%. Аналогичная ситуация наблюдалась и с колонизацией *K. pneumoniae*. Колонизация пациентов данным микроорганизмом была выявлена в 3 из 5 исследований. Однако колонизация *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенемам (KPNCr), была выявлена лишь в исследовании № 5, доля пациентов, колонизированных им, от всех колонизированных *K. pneumoniae* составила 24,6%. При этом до этого, в исследовании № 3, KPNCr была выделена с клавиатуры компьютера на посту медицинской сестры. Колонизация пациента и контаминация объектов внешней среды *P. aeruginosa* были выявлены только в одном из исследований.

Молекулярно-генетическое типирование методом RAPD-ПЦР для мультирезистентных изолятов *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. не позволило выявить сходных паттернов типирования. В то же время установлено, что 17 из 20 штаммов энтерококков, фенотипически устойчивых к ванкомицину, были отнесены к одному профилю RAPD-генотипирования. Устойчивость к ванкомицину у штаммов данного RAPD-типа была обусловлена наличием кассеты ванкомицинрезистентности *vanA*.

Таким образом, результаты превалентного исследования показали постоянную циркуляцию VRE в отделении с передачей от пациента к пациенту контактно-бытовым путем через объекты внешней среды бытового назначения. Мультирезистентные грамотрицательные микроорганизмы не имели постоянной циркуляции и появлялись периодически на фоне циркуляции чувствительных штаммов этих возбудителей.

Обсуждение

Выявлена высокая частота инфекционных осложнений у пациентов отделений трансплантации костного мозга. Большинство инфекций были вызваны грамотрицательными микроорганизмами, лидирующее положение среди которых занимает *K. pneumoniae*. Летальные исходы наблюдались от сепсиса и пневмонии, вызванных *K. pneumoniae* и/или *P. aeruginosa*. В большинстве случаев началу клинических проявлений предшествовала колонизация пациента данным микроорганизмом. Колонизация пациента и цитопения являются статистически значимыми факторами риска сепсиса и пневмонии.

Была выявлена высокая частота колонизации пациентов ММАР. В проспективном наблюдении наиболее часто обнаруживалась колонизация *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенему. Именно данный микроорганизм также наиболее часто вызывал клинически выраженные формы инфекции, в том числе с летальным исходом. В исследовании, проведенном в Италии, также была установлена высокая частота колонизации пациентов *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенему, о которой сообщили 53,4% гематологических центров. Причем инцидентность инфекций, вызванных данным микроорганизмом, возросла с 0,1% в 2010 до 0,7% в 2013 г. у пациентов с аутоотрансплантацией и с 0,4 до 2,9% у пациентов с аллотрансплантацией стволовых клеток костного мозга. Частота колонизации составила 25,8% и 39,2% соответственно. Выявление носителей и раннее определение стратегии терапии авторы выделяют как ключевые меры помощи таким пациентам [24]. Серией превалянтных исследований было выявлено, что *K. pneumoniae*, резистентная к карбапенему, циркулирует в отделении не постоянно. Вторым по частоте колонизации был *E. faecium*, резистентный к ванкомицину. Несмотря на то, что многие исследования показывают, что колонизация данным микроорганизмом является фактором риска развития инфекций кровотока [5], в нашем исследовании случаев инфекции выявлено не было. Частота колонизации VRE варьирует в различных исследованиях 7,8% [25], 10,1% [26], 24,6% [27]. Серия превалянтных исследований также показала значительную вариабельность частоты колонизации (от 0 до 40%) в различные периоды исследования. Однако в исследовании, в котором не было выявлено колонизированных пациентов, VRE был обнаружен на объектах внешней среды. Молекулярно-генетическое типирование показало, что большая часть штаммов могла быть отнесена к одному профилю RAPD-генотипирования.

Устойчивость к ванкомицину у штаммов данного RAPD-типа была, обусловлена наличием генной кассеты ванкомицинрезистентности *vanA*. В результате VNTR типирования выделено 2 основных MLVA типа VRE, один из них эндемический, другой — эпидемический. Это доказывает постоянную циркуляцию VRE в отделении. Результаты исследования объектов внешней среды показали, что циркуляция VRE поддерживается посредством контактно-бытовой передачи. Косвенно это подтверждается исследованиями, проведенными в Канаде, в которых было выявлено, что пациенты выполняли гигиену рук в 29,7% после посещения туалета, в 39,1% перед едой, в 3,3% перед посещением кухни, в 2,9% перед входом в палату и в 6,7% перед выходом из палаты. Это свидетельствует о возможности передачи инфекций от объектов внешней среды больницы путем непрямого контакта [28]. *P. aeruginosa* является одним из значимых микроорганизмов, вызывающих манифестные формы инфекций с высокой летальностью, а также вспышки инфекций в отделениях трансплантации костного мозга [5]. Если в серии превалянтных исследований от пациентов и с объектов внешней среды была выделена *P. aeruginosa*, чувствительная к карбапенему, то при проспективном наблюдении установлена циркуляция штамма *P. aeruginosa*, устойчивого к карбапенему. Обнаружение *E. cloacae*, резистентного к карбапенему, в одном из превалянтных исследований свидетельствует о том, что любой вид из семейства *Enterobacteriaceae* может приобрести антибиотикорезистентность в процессе циркуляции в отделении. Отсутствие колонизации ММАР при поступлении в отделение свидетельствует о формировании резистентности под влиянием лечебно-диагностического процесса и о передаче ММАР между пациентами.

Для своевременного проведения мер инфекционного контроля, таких как контактная изоляция [5], в отношении пациентов, колонизированных ММАР, и выбора соответствующей терапии, необходимо обследование пациентов на носительство ММАР. Наше исследование показало, что ведущим резервуаром эпидемиологически и клинически значимых штаммов является кишечник пациентов, а колонизация является значимым фактором риска возникновения клинически выраженных форм инфекций. Это диктует необходимость еженедельного обследования на носительство данных микроорганизмов в кишечнике пациентов. Широкая контаминация объектов внешней среды показывает необходимость совершенствования гигиенического обучения персонала и посетителей, а также дезинфекции данных объектов.

Выводы

Высокая частота инфекционных осложнений, вызванных широким спектром микроорганизмов с различным профилем антибиотикорезистентности, в том числе со множе-

ственной, требует внедрения проспективного эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в отделениях ТКМ для своевременного принятия противоэпидемических мер и выбора рациональной терапии.

Список литературы/References

1. Войцеховский В.В. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 46. С. 64–68. [Wojciechowski V.V. Analysis infectious complications of hemoblastoses in the Amur region. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of the Physiology and Pathology Breathing*, 2012, no. 46, pp. 64–68. (In Russ.)]
2. Галстян Г.М., Макарова П.М., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Новиков В.А., Троицкая В.В., Костина И.Э., Савченко В.Г. Успешная трансплантация аллогенного костного мозга у больных с тяжелым грамотрицательным сепсисом и септическим шоком // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014. Т. 7, № 2. С. 122–130. [Galstyan G.M., Makarova P.M., Kuz'mina L.A., Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Pokrovskaya O.S., Drovkov M.Yu., Novikov V.A., Troitskaya V.V., Kostina I.E., Savchenko V.G. Successful allogeneic bone marrow transplantation in patients with severe gram-negative sepsis and septic shock. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 122–130. (In Russ.)]
3. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Яковлев С.В., Еремин С.Р., Руднов В.А., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В., Ефименко Н.А., Романовский Ю.Я. Нозокомиальная пневмония в хирургии (Методические рекомендации) // Инфекции и антимикробная терапия. 2003. Т. 5, № 6. С. 124–129. [Gelfand B.R., Belotserkovsky B.Z., Protzenko D.N., Yakovlev S.V., Eremin S.R., Rudnov V.A., Beloborodov V.B., Sidorenko S.V., Efimenko N.A., Romanovsky Yu.Ya. Nosocomial pneumonia in surgery (Guidelines). *Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapy*, 2003, no. 5–6, pp. 124–129. (In Russ.)]
4. Клясова Г.А., Капорская Т.С., Сперанская Л.Л., Поспелова Т.И., Миронова А.В., Масчан М.А., Верещагина С.А., Крайнова Л.Е., Трушина Е.Е., Фролова И.Н., Юрицина Н.Ю. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // Гематология и трансфузиология. 2007. № 1. С. 11–19. [Klyasova G.A., Kaporskaya T.S., Speranskaya L.L., Pospelova T.I., Mironova A.V., Maschan M.A., Vereshchagina S.A., Krainova L.E., Trushina E.E., Frolova I.N., Yuricina N.Yu. The causative agents of sepsis in immunocompromised patients: structure and problems of antibiotic resistance (results of a multicenter study). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Blood Transfusion*, 2007, no. 1, pp. 11–19 (In Russ.)]
5. Птушкин В.В., Волкова М.А. Современные возможности лечения фебрильной нейтропении // Русский медицинский журнал. 1998. № 22. С. 1439–1446. [Ptushkin V.V., Volkova M.A. Current treatment options of febrile neutropenia. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 1998, no. 22, pp. 1439–1446 (In Russ.)]
6. Сепсис в начале XXI века. Классификация. Клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 176 с. [Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiya. Kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologo-anatomicheskaya diagnostika: prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. V.S. Savel'eva, B.R. Gel'fanda [Sepsis in the beginning of the XXI century. Classification. Clinical and diagnostic concept and treatment. Post-mortem diagnosis. A practical guide. Eds. Savel'yev V.S., Gelfand B.R.]. *Moscow: Litterra*, 2006. 176 p.
7. Сидоренко С.В. Инфекции, связанные с центральным венозным катетером // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 2. С. 24–35. [Sidorenko S.V. Infections associated with central venous catheter. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapy*, 2001, no. 2, pp. 24–35. (In Russ.)]
8. Соломенный А.И., Максимов А.Ю., Саралов А.И., Яфаев Р.Х., Гончаров А.Е., Кериопиан Е.А., Мултых И.Г. Появление интегрон-позитивного полирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii* в российских стационарах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008. № 4. С. 89–91. [Solomennyy A.P., Maksimov A.Yu., Saralov A.I., Yafayev R.Kh., Goncharov A.E., Keropian E.A., Mulytsh I.G. The appearance of integron-positive strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Russian hospitals. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2008, no. 4, pp. 89–91. (In Russ.)]
9. Чучалин А.Г., Генфальд Б.Р. Нозокомиальная пневмония взрослых (Национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т. 11, № 2. С. 100–142. [Chuchalin A.G., Genfald B.R. Nosocomial pneumonia of adults (National guidelines). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 100–142. (In Russ.)]
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей // Пульмонология. 2005. № 3. С. 13–36. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. A guide for physicians. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2005, no. 3, pp. 13–36. (In Russ.)]
11. Bass P., Karki S., Rhodes D., Gonelli S., Land G., Watson K., Spelman D., Harrington G., Kennon J., Cheng A.C. Impact of chlorhexidine-impregnated washcloths on reducing incidence of vancomycin-resistant enterococci colonization in hematology-oncology patients. *Am. J. Infect. Control*, 2013, vol. 41, no. 4, pp. 345–348. doi: 10.1016/j.ajic

12. Dykewicz C. A., Harold W. J., Kaplan J.E. CDC Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2000, no. 6, pp. 659–734. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019
13. Dutka-Malen S., Evers S., Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, vol. 33, no. 1, pp. 24–27.
14. Girmenia C., Rossolini G.M., Piciocchi A., Bertaina A., Pisapia G., Pastore D., Sica S., Severino A., Cudillo L., Ciceri F., Scimè R., Lombardini L., Viscoli C., Rambaldi A.; Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, vol. 50, no. 2, pp. 282–288. doi: 10.1038/bmt.2014.231
15. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G. International sepsis definitions conference. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 4, pp. 1250–1256. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x
16. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., Raad I.I., O'Grady N., Harris J.S., Craven D.E.; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, vol. 35, no. 9, pp. 1249–1272. doi: 10.1086/320001
17. Mikulska M., Del Bono V., Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr. Opin. Hematol.*, 2014, vol. 21, no. 6, pp. 451–458. doi: 10.4084/MJHID.2015.045
18. Martin B., Garriga M., Hugas M., Aymerich T. Genetic diversity and safety aspects of enterococci from slightly fermented sausages. *J. Appl. Microbiol.*, 2005, vol. 98, no. 5, pp. 1177–1190. doi: 10.1111/j.1365-2672.2005.02555.x
19. Ruhnke M., Arnold R., Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol.*, 2014, vol. 15, no. 13, pp. 606–619. doi: http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70344-4
20. Seifert H., Jansen B., Widmer A.F., Farr B.M. Central-venous catheters // Catheter-related infections. Eds. Seifert H., Jansen B., Farr B.M. 2nd ed. *New York: Marcel Dekker*, 2004, pp. 293–315. doi: 10.1007/s00134-003-2045-z
21. Srigley J.A., Furness C.D., Gardam M. Measurement of patient hand hygiene in multiorgan transplant units using a novel technology: an observational study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2014, vol. 35, no. 11, pp. 1336–1341. doi: 10.1086/678419
22. Top J., Schouls L.M., Bonten M.J.M., Willems R.J.L. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis, a novel typing scheme to study the genetic relatedness and epidemiology of *Enterococcus faecium* isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 10, pp. 4503–4511. doi: 10.1128/jcm.42.10.4503-4511.2004
23. Tsiatis A.C., Manes B., Calder C., Billheimer D., Wilkerson K.S., Frangoul H. Incidence and clinical complications of vancomycin-resistant enterococcus in pediatric stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant.*, 2004, vol. 33, no. 9, pp. 937–941. doi: 10.1038/sj.bmt.1704462
24. Vincent J.L., de Backer D.; SCCM. International Sepsis Forum. The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: my initial vasopressor agent in septic shock is dopamine rather than norepinephrine. *Crit. Care*, 2003, vol. 7, no. 1, pp. 6–8. doi: 10.1186/cc1851
25. Zirakzadeh A., Gastineau D.A., Mandrekar J.N., Burke J.P., Johnston P.B., Patel R. Vancomycin-resistant enterococcal colonization appears associated with increased mortality among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.*, 2008, vol. 41, no. 4, pp. 385–392. doi: 10.1038/sj.bmt.170591

Авторы:

Любимова А.В., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Ряховских С.А., аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечников, Санкт-Петербург, Россия;

Шалыпина Н.А., аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Бродина Т.В., аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Аверьянова М.Ю., к.м.н., врач-гематолог Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Асланов Б.И., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Нечаев В.В., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Lyubimova A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Ryakhovskikh S.A., PhD Candidate, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Shalyapina N.A., PhD Candidate, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Brodina T.V., PhD Candidate, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Averyanova M.Yu., PhD (Medicine), Hematologist, R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Aslanov B.I., Associate Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

Nechaev V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Infectious Diseases, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила в редакцию 08.03.2017
Отправлена на доработку 08.08.2017
Принята к печати 22.08.2017

Received 08.03.2017
Revision received 08.08.2017
Accepted 22.08.2017