

Вопросы эпидемиологии в проблеме антибиотикорезистентности клинических патогенов

Н. И. Габриэлян, д.м.н., зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
С. О. Шарапченко, лаборант-исследователь отдела регуляторных механизмов в трансплантологии¹
О. В. Кисиль, к.х.н., ученый секретарь²
В. Г. Кормилицина, лаборант-исследователь лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
И. В. Драбкина, врач-бактериолог лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
Т. Б. Сафонова, к.м.н, доцент кафедры микробиологии³
М. И. Петрухина, к.м.н, доцент кафедры эпидемиологии³
Р. Ш. Саитгареев, д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отделением № 1¹
В. М. Захаревич, д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отделением № 3¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе», Москва

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Epidemiology issues in problem of antibiotic resistance of clinical pathogens

N. I. Gabrielyan, S. O. Sharapchenko, O. V. Kisil, V. G. Kormilitsina, I. V. Drabkina, T. B. Safonova, M. I. Petrukhina, R. Sh. Saitgareev, V. M. Zakharevich

National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs n.a. academician V. I. Shumakov; Scientific Research Institute for the Research of New Antibiotics n.a. G. F. Gauze; Russian Medical Academy for Continuing Professional Education; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность работы обусловлена увеличением в мировом масштабе числа госпитальных инфекций, связанных с антибиотикоустойчивыми патогенами. Для учреждений медицинского профиля, как с клинических, так и экономических позиций, катастрофичность ситуации заключается в том, что нарастание антибиотикорезистентности возбудителей неизбежно ведет к ограниченности возможных вариантов лечения. Анализ опубликованных работ показывает, что на сегодняшний день строгий эпидемиологический надзор и изучение динамики профиля резистентности патогенов в каждом медицинском учреждении являются эффективными инструментами сдерживания роста микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, позволяя снижать уровни заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, патогены ESCAPE, антибиотикорезистентность, эпидемиологический надзор.

Summary

The relevance of the work is due to the increase in the number of hospital infections associated with antibiotic-resistant gram-negative pathogens on a global scale. For medical institutions, both from a clinical and economic point of view, the catastrophic situation is that the multidrug-resistant pathogens increasing leads to limited possible treatment options. Analysis of published scientific articles shows that today the strict epidemiological surveillance and the study of the pathogen resistance profile in each medical facility is an effective tool for controlling the growth of multidrug-resistant microorganisms, thus reducing morbidity and mortality.

Key words: nosocomial infections, ESCAPE pathogens, antibiotic resistance, epidemiological surveillance.

Введение

Распространение мультирезистентных нозокомиальных патогенов, провоцирующих инфекционные осложнения у госпитализированных пациентов, вызывает обеспокоенность клиницистов по всему миру. Доминирующие позиции среди возбудителей госпитальных инфекций занимают патогены группы ESCAPE (*Enterococcus faecium*,

Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), для которых характерно разнообразие механизмов резистентности к противомикробным препаратам. ESCAPE отнесены Всемирной организацией здравоохранения в группу микроорганизмов важнейшей приоритетности

для разработки новых антибиотиков или новых способов лечения вызываемых ими инфекций [1]. Осложнения, вызываемые устойчивыми к антибактериальным препаратам микроорганизмами, не только существенно снижают эффективность лечения конкретного пациента, но и значительно увеличивают экономическую нагрузку на систему

здравоохранения в целом [2]. Учитывая ежегодно возрастающую резистентность внутрибольничных патогенов к антибиотикам, важнейшее значение приобретают эпидемиологические вопросы, связанные с предупреждением вспышек инфекций и сдерживанием темпов адаптации патогенов к применяемым антимикробным агентам. Реализация механизмов передачи возбудителей напрямую зависит от уровня инфекционного контроля, санитарно-гигиенического состояния среды в стационаре, качества дезинфекционно-стерилизационных мероприятий.

С эпидемиологической точки зрения, наиболее примечательными характеристиками патогенов ESCAPE являются длительное выживание в окружающей среде и развитие резистентности к большинству антимикробных средств. Постоянно идущие в условиях современных клиник процессы селекции условно патогенных микроорганизмов приводят к формированию особо устойчивых госпитальных штаммов. Сложность эпидемического процесса в медицинских учреждениях обусловлена тем, что его биологическая основа определяется взаимодействием популяций эндо- и экзогенных микроорганизмов с макроорганизмом – организмом прооперированного пациента, причем взаимодействие это, начиная с уровня структурных элементов, динамическое, постоянно меняющееся. Бактерии, будучи важнейшим сегментом эпидемического процесса, тесно связаны с окружающей средой, являются представителями экосистемы стационара. Сам же пациент оказывается новой, искусственно созданной нишей для микроорганизмов в относительно изолированном пространстве [3]. Загрязнение госпитальными штаммами любых предметов и поверхностей, окружающих пациентов, диагностической и лечебной аппаратуры может явиться причиной послеоперационных осложнений. Во время вспышек внутрибольничных инфекций изоляты грамотрицательных бактерий

с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) были обнаружены на различных поверхностях, окружающих пациентов: прикроватные тумбочки, столы и т. п. [4]. Реципиентами патогенных штаммов становятся прооперированные пациенты, иммунная система которых не в состоянии справиться с бактериальной контаминацией и прервать процесс ее перехода в локальную или генерализованную инфекцию. К факторам риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационаре относятся хирургические вмешательства, возраст и соматическое состояние пациента.

В настоящее время совершенно очевидно, что как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии способны успешно решать эволюционную задачу борьбы с антибиотиками. Среди основных факторов можно выделить: изменение для антибиотика проницаемости внешней мембраны бактерии; активное выведение антибиотика из клетки, опосредованное эффлюксными системами; необратимое внутриклеточное расщепление лекарственного средства за счет периплазматических и цитоплазматических ферментов; горизонтальный генетический обмен детерминантами устойчивости; формирование биопленки. Высокая резистентность к антибиотикам, наблюдаемая у патогенов ESCAPE, является результатом взаимосвязи всех вышеперечисленных механизмов. [5, 6]. Опасность условно патогенных возбудителей определяется не только их экологической толерантностью, высокими адаптационными свойствами и тропностью к тканям инфицируемого организма, но и устойчивостью к дезинфектантам и ультрафиолетовому облучению [7].

Обращение к работам последних лет (базы данных PubMed, Wally, Web of Science, Scopus и ScienceDirect) показывает, что распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов приняло характер эпидемии [8–13]. По данным Российского многоцентрового эпидемиологического

исследования «Марафон», наиболее распространенными бактериальными возбудителями нозокомиальных инфекций в 2015–2016 годах в России были *Klebsiella pneumoniae* (22,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,4%) и *Acinetobacter baumannii* (16,8%). Зарегистрирована четкая динамика ежегодного снижения чувствительности вышеперечисленных микроорганизмов к антибиотикам в России [13]. Учитывая высокий уровень устойчивости патогенов ESCAPE ко многим антибиотикам, можно утверждать, что на сегодняшний день эти патогены представляют постоянную проблему в медицинских учреждениях. И поскольку больничная среда является предпочтительной, в которой изоляты ESCAPE могут сохраняться и развиваться, борьба с повышенной устойчивостью к антибиотикам должна вестись преимущественно в больнице. Важным этапом этой борьбы должно стать более пристальное внимание к реализации мер по профилактике инфекции в медицинском учреждении. Особое значение имеет строгое соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, в частности чистоты рук и одежды медицинского персонала, любых предметов, с которыми контактирует пациент. Как и следовало ожидать, микроорганизмы, контаминирующие внешнюю среду, обладают множественной резистентностью к антибиотикам. Успех в этих условиях требует специальных знаний и бдительности клиницистов, а также современной аппаратной оснащенности бактериологической службы. Помимо медицинских факторов, таких как целесообразное назначение антибиотиков, соблюдение гигиены, количественное соотношение между медработниками и пациентами в отделениях интенсивной терапии, существуют факторы, относящиеся к эпидемиологическому надзору.

Эпидемиологический надзор за антимикробной резистентностью представляет собой важную аналитическую деятельность по сбору и обработке данных для последующей оценки распространения

патогенов с МЛУ среди пациентов клиники. Основной целью эпидемиологического надзора является создание рабочей базы для разработки эффективных мероприятий по контролю, сдерживанию развития и распространению антибиотикорезистентных штаммов и разработке рекомендаций по оптимальной антибактериальной терапии для различных категорий пациентов. Внедрение эпидемиологического мониторинга во всех подразделениях способно снизить уровень колонизации пациентов и внешней среды антибиотикостойчивыми бактериями [14–17]. Одним из ключевых элементов надзора является генерирование стандартов, позволяющих дифференцировать колонизацию и инфекцию для грамотного использования противомикробных агентов. При диагностике внутрибольничной бактериальной инфекции, типировать конкретный штамм и определяют спектр его антибиотикорезистентности. Своевременная информация о ведущей микрофлоре и уровне ее антибиотикочувствительности в каждом конкретном стационаре ориентирует врачей на назначение рациональной эмпирической антибиотикотерапии тяжелым больным и является базой для разработки алгоритмов рационального антибактериального лечения. Согласно опубликованным данным, наличие в медицинском учреждении лабораторного подразделения, занимающегося микробиологической диагностикой, на порядок улучшает диагностические возможности из-за готовности персонала к возможным инфекционным вспышкам и облегчает проведение профилактического скрининга – важного условия успешного инфекционного контроля в медицинском учреждении [18, 19].

В заключение следует сказать, что анализ литературы, опубликованной в 2018–2020 годах, показывает значимое повышение интереса исследователей к проблеме эпидемиологии

инфекций, вызванных штаммами госпитальных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. Как никогда остро требуют решения вопросы госпитальной летальности и снижения экономических потерь, связанные с распространением инфекций, опосредованных ESCAPE возбудителями. Игнорирование эпидемиологических аспектов антибиотикоустойчивости, вне зависимости от нозологических форм патологий, приводит к увеличению количества пациентов, контаминированных или инфицированных МЛУ штаммами. Представляется важной актуализация значимости эпидемиологических аспектов антибиотикорезистентности патогенов. Поскольку решение указанных проблем, индивидуальное и специфическое для каждого конкретного стационара, может гарантировать практическую, а именно клиническую и финансовую эффективность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (3): 318–327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753–3.
2. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 609–616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000608.
3. Руднов В. А., Колотова Г. Б., Багин В. А., и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (2): 132–140. [Rudnov V. A., Kolotova G. B., Bagin V. A., et al. The role of antimicrobial therapy management in the resuscitation and intensive care service of a multidisciplinary hospital. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018; 20 (2): 132–14. (In Russ.)]
4. La Fauci V, Costa GB, Arena A, et al. Trend of MDR-microorganisms isolated from the biological samples of patients with HAI and from the surfaces around that patient. *New Microbiol*. 2018; 41 (1): 42–46.
5. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019; 69: S521–S528. DOI: 10.1093/cid/ciz824.
6. Ma YX, Wang CY, Li YY, et al. Considerations and Caveats in Combating ESCAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Adv Sci (Weihn)*. 2019; 7 (1): 1901872. DOI: 10.1002/adv.201901872.

7. Kislil O. V., Efimenko T. A., Gabrielyan N. I., Efrementkova O. V. Development of antimicrobial therapy methods to overcome antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii*. *Acta Naturae*. 2020; 3 (46): 34–45. DOI: 10.32607/actanaturae.10955.
8. Katchanov J, Asar L, Klupp EM, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0195757. DOI: 10.1371/journal.pone.0195757.
9. Rafat C, Messika J, Barnaud G, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, a 5-year study in a French ICU. *J Med Microbiol*. 2018; 67 (8): 1083–1089. DOI: 10.1099/jmm.0.000788.
10. Huang H, Chen B, Liu G, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis*. 2018; 18 (1): 11. DOI: 10.1186/s12879-017-2932–5.
11. Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, et al. Comparison of septic shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (6): e02562–17. DOI: 10.1128/AAC.02562–17.
12. Lee JS, Lee SH, Kim KS, et al. Bacterial infection monitoring in the early period after liver transplantation. *Ann Surg Treat Res*. 2018; 94 (3): 154–158. DOI: 10.4174/ast.2018.94.3.154.
13. Белобородов Б. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 16 (1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83. [Beloborodov B. V., Gusarov V. G., Dehnich A. V. et al. Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infekcij, vyzvannyh polirezistentnymi mikroorganizmami. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 16 (1): 52–83. (In Russ.)]
14. Geladari A, Karampatakis T, Antachopoulos C, et al. Epidemiological surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacteria in a solid organ transplantation department. *Transpl Infect Dis*. 2017; 19 (3): e12686. DOI: 10.1111/tid.12686.
15. Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 626–637. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000599.
16. Tseng WP, Chen YC, Chen SY, et al. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 93. DOI: 10.1186/s13756-018-0388-z.
17. Земко В. Ю., Окулич В. К., Дзядзько А. М. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Трансплантология. 2018; 10 (4): 284–297. DOI: 10.23873/2074-0506-2018-10-4284-297. [Zemko V. Ju., Okulich V. K., Dzjadz'ko A. M. Monitoring antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii mnogoprofil'nogo stacionara. *Transplantologiya*. 2018; 10 (4): 284–297. (In Russ.)]
18. Geladari A, Karampatakis T, Antachopoulos C, et al. Epidemiological surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacteria in a solid organ transplantation department. *Transpl Infect Dis*. 2017; 19 (3): e12686. DOI: 10.1111/tid.12686.
19. Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 626–637. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000599.

