

Клинико-эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока у пациентов онкогематологического профиля

О. А. Орлова, д.м.н., начальник отдела – врач-эпидемиолог отдела эпидемиологии¹, с.н.с. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций², в.н.с. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи³

Т. А. Семененко, д.м.н., проф., рук. отдела эпидемиологии², проф. кафедры инфектологии и вирусологии⁴

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф., акад. РАН, директор³

Н. А. Юмцунова, помощник врача-эпидемиолога¹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Clinical and epidemiological characteristics of catheter-associated bloodstream infections in patients with hematological profile

O. A. Orlova, T. A. Semenenko, V. G. Akimkin, N. A. Yumtsunova

National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov; National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. Honorary Academician N. F. Gamaleya; Central Research Institute of Epidemiology; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Пациенты с гемобластозами, прежде всего реципиенты гематопозитических стволовых клеток, являются наиболее иммунокомпрометированной группой пациентов, особенно во время длительных эпизодов лекарственно-ассоциированной гранулоцитопении. Цель исследования. Охарактеризовать катетер-ассоциированные инфекции кровотока у пациентов онкогематологического профиля. Материалы и методы. С июня по октябрь 2017 года в отделении онкогематологии у шести пациентов выявлены катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Результаты и обсуждение. Все пациенты поступили из разных субъектов Российской Федерации. Диагноз инфекционного осложнения катетер-ассоциированной инфекции кровотока установлен только у 33,3%. При определении лабораторных маркеров сепсиса высокие цифры прокальцитонина отмечены у 50,0% пациентов, пресепсина – у 100,0%. У всех пациентов из ЦВК и крови, взятой из ЦВК, отмечался рост бактерии *Burkholderia cepacia*. Фенотипически все выделенные культуры *Burkholderia cepacia* можно разделить на три типа: панрезистентные; полирезистентные; полирезистентные, но сохраняющие чувствительность к ко-тримоксазолу. Проведено мультилокусное секвенирование их ДНК. Одинаковый сиквенс-тип обнаружен у четырех пациентов. Учитывая, что пациенты прибыли из разных регионов, ранее не находились в одной медицинской организации, уход за ЦВК в отделении онкогематологии осуществлялся одним и тем же медицинским персоналом, можно предположить, что четыре случая вызваны одним и тем же госпитальным штаммом *Burkholderia cepacia*.

Ключевые слова: *Burkholderia cepacia*, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, молекулярно-биологическая диагностика, онкогематология.

Summary

Patients with hemoblastosis, especially recipients of hematopoietic stem cells, are the most immunocompromised group of patients, especially during prolonged episodes of drug-associated granulocytopenia. The aim of the study. To characterize catheter-associated bloodstream infections in patients with hematological profile. Materials and methods. During June to October 2017, catheter-associated bloodstream infections were detected in six patients in the oncogematology department. Results and discussion. All patients came from different regions of the Russian Federation. The diagnosis of infectious complication: catheter-associated bloodstream infection was established only in 33.3%. When determining laboratory markers of sepsis, high numbers of procalcitonin were observed in 50.0% of patients, presepsin in 100.0%. The growth of the bacterium *Burkholderia cepacia* was observed in both central venous catheters (CVCs) and blood taken from CVCs. Phenotypically, all isolated cultures of *Burkholderia cepacia* can be divided into three types: pan-resistant; polyresistant; polyresistant, but keeping sensitivity to co-trimoxazole. Multilocus sequencing of their DNA was carried out. The same sequence type was found in four patients. Given that the patients came from different regions, had not previously been in the same medical organization, care for CVC in the department of oncogematology was carried out by the same medical staff it can be assumed that four cases were caused by the same hospital strain *Burkholderia cepacia*.

Key words: *Burkholderia cepacia*, catheter-associated bloodstream infections, molecular biological diagnostics, oncogematology.

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются основной проблемой безопасности пациентов, и их предотвращение должно быть приоритетом для медицинских учреждений и институтов, обязанных обеспечить более безопасную медицинскую помощь [1].

Эффективное лечение пациентов на современном этапе неразрывно связано с необходимостью создания временного или постоянного сосудистого доступа для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и мониторинга состояния больного. Применяемые для этого устройства – внутрисосудистые катетеры являются потенциальной угрозой для пациента,

так как формируют возможность прямого доступа микроорганизмов в системный кровоток, минуя основные естественные механизмы защиты. Более чем у 15% пациентов с установленными центральными венозными катетерами (ЦВК) развиваются осложнения, из них наиболее частыми и требующими удаления сосудистого катетера являются инфекционные (5–26%)

и механические (до 25%). В условиях нарастания инвазивности лечебно-диагностического процесса, распространения полирезистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов манипуляция пункционной катетеризации сосудов сопряжена с риском развития инфекционных осложнений. Клинические проявления подобного состояния разнородны и проявляются как в виде локального воспаления в месте введения катетера, так и в виде наиболее тяжелой формы генерализованной инфекции – сепсиса [2].

В Российской Федерации до настоящего времени не ведется отдельный учет катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК). Частота инфекций кровотока, связанных с катетеризацией сосудов, в зарубежных странах составляет от 1,5 до 8,9 на тысячу катетеро-дней [3, 4]; по данным отдельных отечественных исследований, частота КАИК составляет 2,7–35,6 на тысячу катетеризированных пациентов [5–7].

Выделение этиологического агента представляется решающим диагностическим критерием, поскольку стратегия терапии зависит от вида патогенного микроорганизма, а ее успех коррелирует с уровнем чувствительности возбудителя к используемым антибактериальным препаратам. Основными возбудителями КАИК являются грамположительные бактерии, среди них наиболее часто коагулазонегативные стафилококки [10–11]. Среди грамотрицательных бактерий с большой частотой (до 45%) встречаются продуценты бета-лактамаз расширенного спектра и микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью [8, 12–14].

Наиболее серьезную проблему для диагностики и терапии представляют инфекции, вызванные образованием биопленки на внутрисосудистом устройстве, клинически протекающие с переходом острой в хроническую, персистирующую форму. Частота образования микробных биопленок на внутрисосудистых катетерах составляет 39% [15].

Пациенты с гемобластозами, прежде всего реципиенты гематопозитических стволовых клеток, являются наиболее иммунокомпрометированной группой пациентов, особенно во время длительных эпизодов лекарственно-ассоциированной гранулоцитопении [16].

Основной причиной летальности у пациентов отделений онкогематологии при получении иммуносупрессивных курсов химиотерапии являются инфекционные осложнения.

Эпидемиологической особенностью ИСМП в отделениях онкогематологии является важность колонизации пациентов, которая является значимым фактором риска развития ИСМП в дальнейшем. Результаты серии исследований точечной превалентности показали циркуляцию микроорганизмов, выделяемых от пациентов, с объектов внешней среды общего использования, таких как кушетка для родственников, раковины, барашки крана, полочки для туалетных принадлежностей в санузлах, прикроватный столик, что свидетельствует о реализации контактно-бытового пути передачи ИСМП [17].

Наравне с контактно-бытовым путем передачи возбудителей в отделениях онкогематологии часто реализуется и ятрогенный путь (при проведении медицинских манипуляций), связанный с недостаточностью мероприятий инфекционного контроля [7, 18–20].

Для выяснения причин возникновения ИСМП необходима идентификация микроорганизмов. Кроме того, исследование вариативных областей генома методом секвенирования позволяет подтвердить или опровергнуть наличие эпидемиологической связи между источником возбудителя и заболевшими при расследовании случаев внутрибольничного инфицирования.

Цель исследования: охарактеризовать катетер-ассоциированные инфекции кровотока у пациентов онкогематологического профиля.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2017 году в отделении гематологии, противоопухолевой терапии и трансплантации костного мозга (далее – отделение онкогематологии) крупного многопрофильного стационара, где с июня по октябрь у шести пациентов была выявлена катетер-ассоциированная инфекция кровотока. Пациенты располагались в двухместных палатах на одном этаже. В день госпитализации всем пациентам установлен центральный венозный катетер (ЦВК) для проведения инфузий. Уход

за катетером и введение лекарственных средств проводились медицинскими сестрами отделения онкогематологии непосредственно в палатах пациентов.

Забор биологического материала от пациента для бактериологического исследования проводили на полужидкие транспортные среды Aptase, кровь – в одноразовые флаконы Bactec. Идентификацию микроорганизмов проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора Vitek-2, крови – автоматического микробиологического анализатора Bactec 9050.

Смывы с объектов внутрибольничной среды проводили традиционным методом. Для идентификации микроорганизмов использовали автоматический микробиологический анализатор Vitek-2.

Клинические исследования маркеров воспаления проводили по общепринятой методике.

Для определения сиквенс-типа возбудителя и его принадлежности к клональному комплексу проводилось мультилокусное секвенирование по схеме, утвержденной в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ случаев катетер-ассоциированных инфекций кровотока

Рассчитывали интенсивные показатели частоты выделения микроорганизмов, экстенсивные показатели распределения структуры выделенных микроорганизмов, коэффициент линейной корреляции между выделением микроорганизмов и ДНК микроорганизмов, достоверность различий показателей оценивали с использованием критерия Стьюдента (t). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За 2015–2016 годы в отделении онкогематологии не регистрировалось случаев катетер-ассоциированных инфекций кровотока. С июня по октябрь 2017 года в отделении выявлено шесть случаев, подозрительных на КАИК.

По гендерному признаку различий между пациентами не было (50% мужчин и 50% женщин) ($p \geq 0,05$). Средний возраст пациентов составил $30,2 \pm 4,1$ года.

Все пациенты поступили для оказания высокотехнологической медицинской помощи из разных субъектов Российской Федерации. Пять (83,3%) пациентов поступили в отделение с диагнозом «болезнь Ходжкина», один – с острым миелобластным лейкозом. 83,3% пациентов получали предшествующие множественные курсы химиотерапии. По давности течения заболевания пациенты различались: у 1 (16,7%) пациента от момента начала заболевания прошло более 15 лет, у 4 (66,7%) – 2 года и у 1 (16,7%) – менее года ($p \leq 0,05$).

66,7% пациентов госпитализированы для получения очередного курса высокодозной химиотерапии, 33,3% – для проведения аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток ($p \leq 0,05$).

Повышение температуры у всех шести пациентов отмечалось после проведенных курсов химиотерапии в среднем на 9-е (± 2) сутки от даты установки катетера. В 5 (83,3%) случаях отмечалась фебрильная температура (38,0–39,0 °C), в одном – субфебрильная температура (37,7–38,2 °C) ($p \leq 0,05$).

Диагноз инфекционного осложнения катетер-ассоциированной инфекции кровотока установлен только у двух (33,3%) пациентов, остальным диагноз инфекционного осложнения установлен не был ($p \leq 0,05$).

При определении лабораторных маркеров сепсиса высокие цифры прокальцитонина отмечены у 50% пациентов, пресепсина – у всех шести (100%) пациентов ($p \leq 0,05$).

ЦВК у лихорадящих больных в четырех случаях был удален на 6–7-е сутки от даты повышения температуры, в двух случаях – в день повышения температуры.

Катетеры направлены на бактериологическое исследование. По результатам проведенного микробиологического исследования, в 66,7% случаев забор крови осуществлялся из катетера, а не из периферической вены, в связи с техническими трудностями.

У всех шести пациентов из ЦВК и крови, взятой из ЦВК, отмечался рост бактерии *Burkholderia cepacia*. В двух случаях получен рост микроорганизма из крови, взятой из периферической вены (см. рис.).

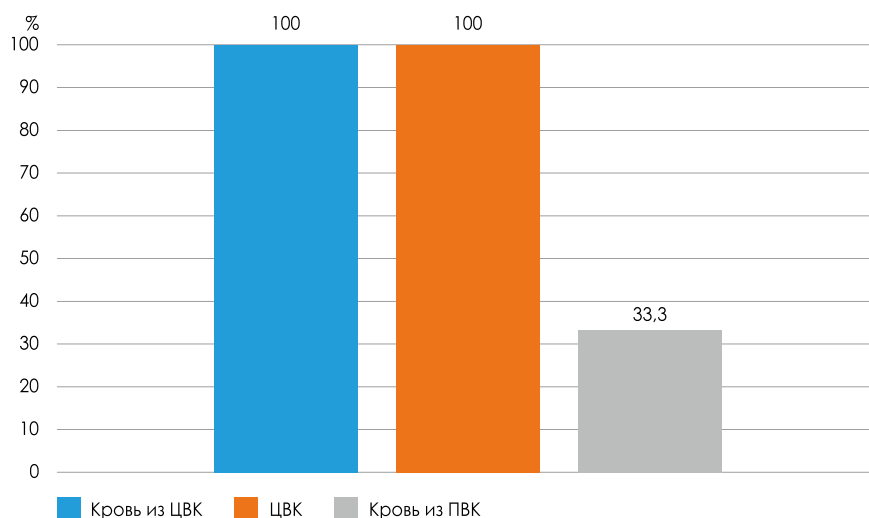


Рисунок. Удельный вес выделения *Burkholderia cepacia*.

Фенотипически (по определению чувствительности к антибактериальным препаратам) все выделенные культуры *Burkholderia cepacia* можно разделить на три типа: панрезистентные (16,7%) – устойчивые ко всем исследуемым антибактериальным препаратам; полирезистентные (50,0%); полирезистентные, но сохраняющие чувствительность к ко-тримоксазолу (33,3%) ($p \leq 0,05$).

За 2017 год проведено 356 микробиологических исследований крови и ЦВК пациентов отделения онкогематологии: 24 (6,7%) – ЦВК, 332 (93,3%) – кровь. В 76,5% случаев исследований крови и в 50,0% исследований ЦВК результаты исследований были отрицательные. Ведущей микрофлорой при исследованиях крови являлась *Escherichia coli* (31,6%), что, наиболее вероятно, связано с бактериемией при транслокации кишечной микрофлоры под воздействием иммуносупрессивной терапии. В крови, взятой из катетера, наиболее часто выделялся стафилококк – 35,1%, что свидетельствует о контаминации во время процедуры забора крови (табл. 1).

Burkholderia cepacia не являлась характерным микроорганизмом для отделения онкогематологии, поэтому значительный ее удельный вес (13,3% от всех исследований крови и 41,7% от всех исследований центральных венозных катетеров) послужил причиной проведения мультилокусного секвенирования их ДНК.

При проведении молекулярно-генетического исследования крови пациентов установлено, что одинаковый

сиквенс-тип (ST-32) обнаружен у 4 (66,7%) пациентов гематологического отделения, трое из которых находились в стационаре в одно и то же время (28.08–25.09.17) и на одном этаже. Сиквенс-тип ST-839 выявлен у одной пациентки гематологического отделения, находившейся в отделении в то же время (табл. 2).

Учитывая, что пациенты прибыли из разных регионов Российской Федерации, ранее не находились в одной медицинской организации, уход за ЦВК в отделении онкогематологии осуществлялся одним и тем же медицинским персоналом, можно предположить, что четыре случая вызваны одним и тем же госпитальным штаммом *Burkholderia cepacia*.

При бактериологическом обследовании объектов внутрибольничной среды и воздушной среды в палатах пребывания пациентов, процедурном кабинете бактерии *Burkholderia cepacia* выделены не были. Воздушная среда также соответствовала предъявляемым нормативам. Полученные данные не могут свидетельствовать об отсутствии факторов передачи микроорганизма *Burkholderia cepacia* в отделении онкогематологии, а лишь говорят о том, что на момент взятия проб там была проведена качественная дезинфекция.

Таким образом, по результатам проведенного эпидемиологического расследования установлено, что в отделении онкогематологии отмечено формирование очага инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, – катетер-ассоциированных

Таблица 1
Структура микроорганизмов, выделенных от пациентов онкогематологии

Микроорганизмы	Кровь из катетера (n = 37)	Кровь из периферической вены (n = 38)	ЦВК (n = 12)
<i>Burkholderia cepacia</i>	8	2	5
<i>Enterobacter spp.</i>	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>		1	
<i>Escherichia coli</i>	7	12	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	6	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	13	3	3
<i>Streptococcus spp.</i>		3	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		4	1

Таблица 2
Определение клонального типа *Burkholderia cepacia*

Даты пребывания в стационаре	Пациент	№ палаты	Сиквенс-тип
28.06.17–04.07.17 05.07.17–18.07.17	Пациент 1	406 322	Исследование не проводилось
31.08.17–30.09.17	Пациент 2	406	ST-839
28.08.17–15.09.17	Пациент 3	426	ST-32
04.09.17–20.09.17	Пациент 4	420	ST-32
04.09.17–11.09.17 11.09.17–25.09.17	Пациент 5	322 413	ST-32
24.07.17–10.08.17.	Пациент 6	420	ST-32

инфекций кровотока, вызванных *Burkholderia cepacia*, клоном ST-32. Предположительно, источником инфекции послужил пациент, ранее находившийся в этом же отделении, у которого отмечалось выделение *Burkholderia cepacia* из крови. Путь передачи инфекции – контактный, возможный фактор передачи – руки медицинского персонала, осуществляющего уход за центральным венозным катетером.

Заключение

С учетом полученных результатов, необходимо отметить, что для предупреждения возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе и катетер-ассоциированных инфекций кровотока, у пациентов с иммуносупрессией необходимо предусмотреть:

1. мониторинг за колонизацией различных локусов пациента как при поступлении, так и во время нахождения на стационарном лечении для предупреждения развития ИСПЭ эндогенного характера;
2. постоянный микробиологический мониторинг объектов внутрибольничной среды с целью

профилактики экзогенного пути передачи микроорганизмов;

3. постоянное обучение медицинского персонала, пациентов и родственников пациентов требованиям гигиены рук и мерам, направленным на предупреждение возникновения инфекционных осложнений.
4. использовать методы молекулярной эпидемиологии для своевременного и полноценного определения возможности формирования госпитальных штаммов микроорганизмов и эпидемиологических связей между случаями инфицирования при возникновении предвестников осложнения эпидемической ситуации, не ограничиваясь только фенотипической характеристикой нетипичных микроорганизмов.

Список литературы

1. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении, 2013 [доступ: 16 ноября 2019]. Адрес: https://kpfu.ru/portal/docs/F390949735/VOZ_i_ruki.pdf
2. Клинические рекомендации. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Москва, 2017 [доступ: 16 ноября 2019]. Адрес: http://nasci.ru/resources/directory/313/common/KR_KAIK.pdf
3. Edwards J. R., Peterson K. D., Andrus M. L., Dudeck M. A., Pollock D. A., Horan T. C. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. American Journal of Infection Control. 2008; 36: 609–626.

4. Rosenthal V. D., Maki D. G., Mehta A., Alvarez-Moreno C., Leblebicioglu H., Higuera F. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002–2007, issued January 2008. American Journal of Infection Control. 2008; 36: 627–637.
5. Квашнина Д. В., Ковалишена О. В., Белянина Н. А. Комплексная клинико-этиологическая и эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Медицинский альманах. 2017; 4 (49): 41–45.
6. Козлов Р. С., Голуб А. В. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока: предупредить или лечить? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (1): 23–30.
7. Ройтберг Г. Е., Кондратова Н. В. Снижение частоты катетер-ассоциированных инфекций при введении комплексной программы безопасности катетеризации в многопрофильном стационаре. Успехи современной науки. 2016; 6 (4): 141–146.
8. Youssef A., Hafez H., Madney Y., Elanany M., Hassanain O., Lehmann L. E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. Pediatric Transplantation. 2019; 4: e13610.
9. Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H., Ugai T., Wada H., Yamasaki R. et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Infectious Disease. 2015; 17 (1): 56–65.
10. Mikulska M., Raiola A. M., Galaverna F., Balletto E., Borghesi M. L., Varaldo R. et al. Pre-Engraftment Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Impact of T Cell-Replete Transplantation from a Haploidentical Donor. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018; 24 (1): 109–118.
11. Naoufel Madani, Victor D Rosenthal, Tarek Dendane, Khalid Abidi, Amine Ali Zeggwagh, Redouane Abouqal. Health-care associated infections rates, length of stay, and bacterial resistance in an intensive care unit of Morocco: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). International Archives of Medicine. 2009; 2: 29–36.
12. Квашнина Д. В., Ковалишена О. В., Сутырина О. М., Соловьева И. В., Белова И. В., Точилина А. Г. и др. Эпидемиологическое неблагополучие по катетер-ассоциированным инфекциям кровотока среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 52–61.
13. Дудкина Е. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: факторы риска, роль объектов больничной среды и «некритического» медицинского инструментария (на примере стетоскопов) в передаче от пациента к пациенту. Поликлиника. 2016; 1: 39–45.
14. Ольхова В. А., Попов В. Е. Двенадцатилетний опыт использования имплантированных венозных порт-систем у детей с онкологическими заболеваниями в условиях многопрофильного стационара: одномоментное исследование. Онкопедиатрия. 2019; 6 (1): 45–52.
15. Francolini I., Donelli G. Prevention and control of biofilm based medical-device-related infections. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010; 59: 227–238.
16. Ruhnke M., Arnold R., Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. The Lancet. 2014; 15 (13): 606–619.
17. Клинические рекомендации. Рекомендации по профилактике инфекционных осложнений среди реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Москва, 2017 [доступ: 16 ноября 2019].
18. Адрес: http://nasci.ru/resources/directory/313/common/IKR_Transpl_2017.pdf.
19. Araz E., Kaya S., Parlak E., Büyüktuna S. A., Baran A. I., Akgül F. et al. Evaluation of Infections in Intensive Care Units: A Multicentre Point-Prevalence Study. Mikrobiyoloji Bülteni. 2019; 53 (4): 364–373.
20. Rello J., Sarda C., Mokart D., Arvaniti K., Akova M., Tabah A. et al. Antimicrobial Stewardship in Hematological Patients at the intensive care unit: a global cross-sectional survey from the Nine-1 Investigators Network. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019; 9: DOI: 10.1007/s10096-019-03736-30.
21. Орлова О. А., Семенов Т. А., Акимкин В. Г. Сравнительный анализ эффективности использования бактериологических и молекулярно-биологических методов для оценки микробной обсемененности объектов внутрибольничной среды. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 4: 73–78.

Для цитирования: Орлова О. А., Семенов Т. А., Акимкин В. Г., Юмцунова Н. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока у пациентов онкогематологического профиля. Медицинский алфавит. 2020; (34): 9–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-9-12>.

For citation: Orlova O. A., Semenenko T. A., Akimkin V. G., Iumtsunova N. A. Clinical and epidemiological characteristics of catheter-associated bloodstream infections in patients with hematological profile. Medical alphabet. 2020; (34): 9–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-9-12>.

