

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Багирова Н.С., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Шек Е.А., Склеенова Е.Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 26–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33.

For citation: Dmitrieva N.V., Eidelshstein M.V., Aginova V.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., Bagirova N.S., Dyakova S.A., Kalinchuk T.A., Dmitrieva A.I., Shek E.A., Skleenova E.Yu. Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 26–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *ACINETOBACTER BAUMANNII*, У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.В. Дмитриева¹, М.В. Эйдельштейн², В.В. Агинова³, З.В. Григорьевская¹,
И.Н. Петухова¹, И.В. Терещенко¹, Н.С. Багирова¹, С.А. Дьякова¹,
Т.А. Калинин¹, А.И. Дмитриева¹, Е.А. Шек², Е.Ю. Склеенова²

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, Россия¹
Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Россия²

Россия, г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28²

ГБПОУ МЗ «Медицинский колледж № 1», г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 127206, Чуксин тупик, 6³

Аннотация

Цель исследования – оценить частоту выделения мультирезистентных *Acinetobacter baumannii* у онкологических больных и выявить механизмы резистентности к карбапенемам. **Материал и методы.** Проанализировано 942 штамма *A. baumannii*, выделенных из патологических материалов от онкологических больных в 2014–16 гг. Определен уровень резистентности к ампициллину-сульбактаму, пиперациллину-тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, амикацину и другим антибиотикам в динамике. Резистентные к карбапенемам (Car-R) штаммы исследовали на наличие карбапенемаз. **Результаты.** Число штаммов, резистентных к ампициллину-сульбактаму, в период с 2014 по 2016 г. составило 95,5–74,6 % ($p \leq 0,0001$), пиперациллину/тазобактаму – 64,3–98,1 % ($p < 0,01$), цефтазидиму – 66,1–44,3 % ($p \leq 0,0001$), цефепиму – 94,7–98,3 % ($p \leq 0,01$), ципрофлоксацину – 95,8–91,8 % ($p < 0,05$), амикацину – 77,7–91,0 % ($p \leq 0,0001$). В то же время наблюдалось увеличение числа Car-R (меронем-резистентных) штаммов с 77,2 % в 2014 г. до 84,1 % в 2015 г. ($p < 0,05$) и до 90,0 % в 2016 г. ($p < 0,05$). К имипенему резистентность составляла 100 %. Анализ 6 штаммов в отношении приобретенных карбапенемаз выявил продукцию сериновых карбапенемаз группы OXA-23 в 100 % случаев. **Заключение.** *A. baumannii* сохраняет высокую устойчивость к практически всем классам антибиотиков, причем устойчивость к карбапенемам обусловлена продукцией карбапенемаз OXA-23 и достоверно увеличилась в динамике с 2014 по 2016 г.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, онкологические больные, карбапенемазы, OXA-23, Car-R, мультирезистентные микроорганизмы, карбапенемы, антибиотики.

INFECTIONS CAUSED BY *ACINETOBACTER BAUMANNII* IN CANCER PATIENTS

N.V. Dmitrieva¹, M.V. Eidelstein², V.V. Aginova³, Z.V. Grigorievskaya¹,
I.N. Petukhova¹, I.V. Tereshchenko¹, N.S. Bagirova¹, S.A. Dyakova¹,
T.A. Kalinchuk¹, A.I. Dmitrieva², E.A. Shek², E.Yu. Skleenova²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹

Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia²

28, Krupskaya Street, 214019-Smolensk, Russia²

Medical college №1, Moscow, Russia³

6, Chuksin tupik, 127206-Moscow, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the frequency of isolation of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients and identify the mechanisms of resistance to carbapenems. **Material and Methods.** We analyzed 942 strains of *A. baumannii* isolated from clinical samples of cancer patients in the period 2014–16. The level of resistance to ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, amikacin, and to other antibiotics was determined. Carbapenem-resistant (Car-R) strains were examined for the presence of carbapenemases. **Results.** Between 2014 and 2016, the number of strains resistant to: ampicillin-sulbactam was 95.5–74.6 % ($p \leq 0.0001$), piperacillin – tazobactam 64.3–98.1 % ($p < 0.01$), ceftazidime – 66.1–44.3 % ($p \leq 0.0001$), cefepime – 94.7–98.3 % ($p \leq 0.01$), ciprofloxacin – 95.8–91.8 % ($p < 0.05$), amikacin – 77.7–91.0 % ($p \leq 0.0001$). An increase in the number of Car-R strains from 77.2 % in 2014 to 84.1 % in 2015 ($p < 0.05$) and up to 90.0 % in 2016 ($p < 0.05$) was observed. The resistance to imipenem was 100 %. The analysis of 6 strains in relation to acquired carbapenemases revealed the production of serine carbapenemases of the OXA-23 group in 100 % of cases. **Conclusion.** *A. baumannii* remains to be highly resistant to almost all classes of antibiotics, and the resistance to carbapenems is caused by the production of carbapenemases OXA-23.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, cancer patients, carbapenemases, OXA-23, Car-R, multi-drug resistant organisms, carbapenems, antibiotics.

Acinetobacter baumannii входит в число шести самых опасных бактериальных патогенов, относящихся к группе ESKAPE, включающей также резистентные *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* [1]. Его роль как возбудителя оппортунистических инфекций неуклонно растет, следовательно, повышается и его клиническая значимость. По многочисленным данным, наиболее негативным свойством *Acinetobacter baumannii* является множественная (MDR) и высокая антибиотикорезистентность [2–6]. Процент карбапенем-резистентных (CarR) и MDR штаммов, вызывающих внутрибольничные вспышки в самых разных регионах мира, растет в геометрической прогрессии [7–12].

Развитию устойчивости к противомикробным препаратам способствует ненадлежащее использование антибиотиков, а ее распространению – несоблюдение правил асептики и антисептики. По данным ежегодного отчета Центра по контролю и предотвращению заболеваний в Европе (ECDC), более половины изолятов *Acinetobacter spp.*, выделенных в 2016 г., обладали комбинированной устойчивостью к множеству антибиотиков. Наиболее распространенный фенотип резистентности

характеризуется устойчивостью к трем важнейшим группам антибактериальных препаратов: фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам. По данным ECDC, отмечается постепенное ухудшение эпидемиологической ситуации в ряде стран Европы [13]. В таких странах, как Италия, Греция, Хорватия, Литва, Латвия, наблюдается эндемическая ситуация по Car-R *A. baumannii* (рис. 1).

Материал и методы

Была проанализирована таксономическая структура микроорганизмов, выделенных из 24 357 патологических биоматериалов (без учета грибковой микрофлоры) от онкологических больных, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ в 2014–16 гг., и 4104 выделенных за 3 года грамотрицательных микроорганизмов, включая *A. baumannii*. Культивирование микроорганизмов проводилось по стандартным микробиологическим методикам. Все изоляты были идентифицированы до вида колориметрическим методом на анализаторах «Microscan WalkAway – 40 SI» (производитель Siemens Healthcare Diagnostics, США) и «Vitek 2» (производитель BioMerieux, Франция), а также методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/

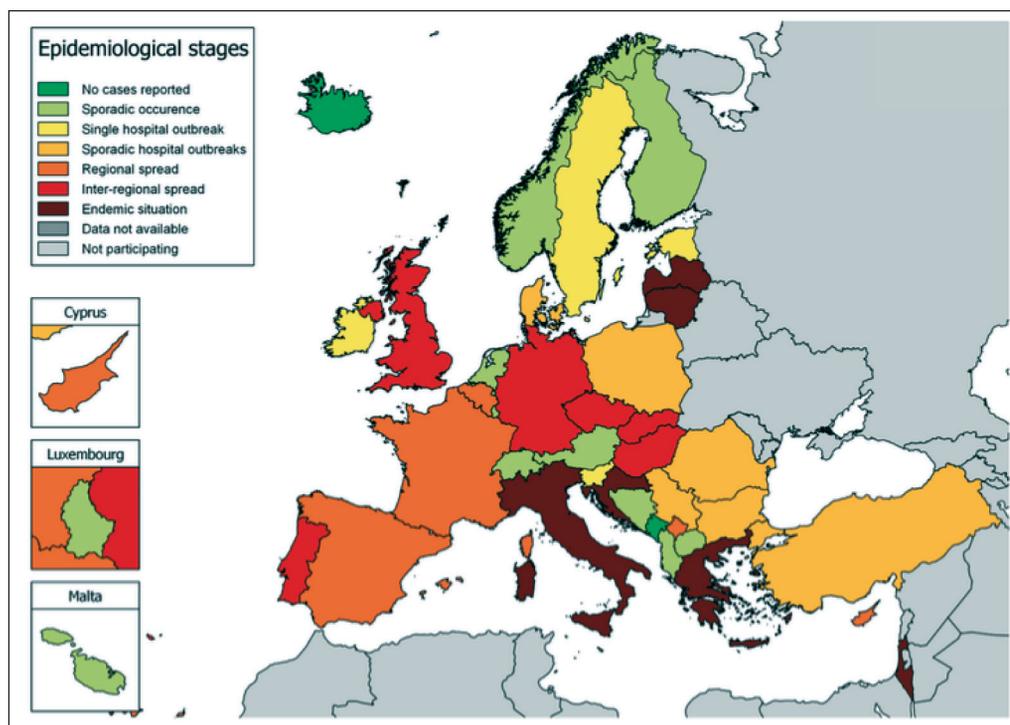


Рис. 1. Распространенность *Car-R A. baumannii* в странах Европы в 2013 г. [14]. Примечания: темно-зеленый цвет – случаев не отмечено, светло-зеленый – спорадические случаи, светло-желтый – единичные госпитальные вспышки, темно-желтый – спорадические госпитальные вспышки, оранжевый – региональное распространение, красный – межрегиональное распространение, вишневый – эндемическая ситуация, серый – данные недоступны

ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Определение лекарственной устойчивости к антибиотикам проводили турбидиметрическим методом при помощи анализаторов «Vitek 2» и методом флуоресцентной детекции на анализаторе «Microscan WalkAway – 40 SI».

Определение лекарственной устойчивости к антибиотикам при проведении молекулярно-генетических исследований проводилось методом разведений в бульоне Мюллера – Хинтон (Oxoid, Великобритания) в соответствии со стандартом ISO 20776 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Категории чувствительности определяли на основании пограничных значений МПК, установленных Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам – EUCAST v 6.0.

Определение минимальных ингибирующих концентраций к карбапенемам проводили эпсилометрическим методом (Е-тест). Технология градиента Е-теста основана на сочетании концепций принципов разбавления и диффузии для тестирования чувствительности. Подавление роста микроорганизма вокруг полоски Е-теста определяли в зоне, где концентрация АБП, диффундирующего из носителя, была выше минимальной подавляющей концентрации (каплевидные зоны ингибиции).

Нечувствительные (умеренно-резистентные или резистентные) к карбапенемам штаммы ис-

следовали на наличие карбапенемаз. Гены приобретенных металло-β-лактамаз (VIM, IMP, NDM) и сериновых карбапенемаз OXA-типа (подгруппы OXA-23, OXA-40, OXA-58) определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени. Выявление продукции карбапенемаз проводилось в лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.б.н. М.В. Эйдельштейн).

Результаты

Среди 4104 выделенных за 3 года (2014–16 гг.) грамотрицательных микроорганизмов *A. baumannii* составил 22,4 %. Была проведена оценка динамики частоты выделения *A. baumannii* из биоматериалов от больных, полученных за вышеуказанный период времени (рис. 2). За этот период наблюдалось незначительное увеличение числа штаммов *A. baumannii* в патологических материалах от больных с 280 штаммов в 2014 г. до 333 и 329 штаммов в 2015 и 2016 гг. соответственно. Однако в процентном отношении количество исследуемых бактерий уменьшалось (рис. 3). В 2014 г. *A. baumannii* составил 32,4 % от выделенных штаммов, а в 2015 г. и в 2016 г. произошло достоверное уменьшение частоты обнаружения *A. baumannii* до 26,7 и 16,4 % соответственно. Чаще всего *A. baumannii* обнаруживался в отделяемом нижних дыхательных путей (40,9 %), что значимо выше



Рис. 2. Динамика частоты выделения *A. baumannii* в 2014–16 гг. в абсолютных значениях



Рис. 3. Динамика частоты выделения *A. baumannii* в 2014–16 гг. в относительных значениях

($p < 0,001$), чем в раневом отделяемом, отделяемом из дренажей (21,9 %) и крови (15,9 %). Реже всего *A. baumannii* выделялся из мочевыводящих путей (6,7 %) (табл. 1).

При изучении лекарственной чувствительности *A. baumannii* была выявлена высокая устойчивость этих условно-патогенных бактерий к различным классам антибактериальных препаратов (табл. 2). При рассмотрении лекарственной устойчивости к β -лактамам выявлено, что устойчивость *A. baumannii* к пенициллинам в комбинации с бета-лактамами ингибиторами, в част-

ности к ампициллину/сульбактаму, в 2014–16 гг. имела тенденцию к снижению (с 95,5 % в 2014 г. до 74,6 % в 2016 г. ($p \leq 0,0001$)), а устойчивость к пиперациллину/тазобактаму достоверно увеличилась с 64,3 % в 2014 г. до 73,6 % в 2015 г. ($p < 0,01$) и до 98,1 % в 2016 г. ($p \leq 0,0001$).

По отношению к антибиотикам цефалоспоринового ряда выявлено, что в период 2014–16 гг. произошло достоверное ($p \leq 0,0001$) снижение устойчивости к препаратам III поколения – цефтазидиму и цефтриаксону. Так, если в 2014 г. число устойчивых штаммов к цефтазидиму составило 66,1 %, а к цефтриаксону – 93,9 %, то уже в 2016 г. было выявлено 44,3 % устойчивых штаммов к цефтазидиму и 73,8 % – к цефтриаксону, что, вероятно, обусловлено снижением назначения больным цефалоспоринов III поколения в пользу препаратов IV поколения. Число резистентных штаммов *A. baumannii* к препаратам IV поколения, в частности к цефепиму, в 2014–15 гг. было очень высоким – 94,7 и 93,4 %, в 2016 г. увеличилось до 98,3 % ($p \leq 0,01$).

Говоря о чувствительности *A. baumannii* к цефалоспорином следует иметь в виду, что не все полученные *in vitro* данные можно однозначно переносить в лечебную практику. В частности, это касается использования цефтриаксона. Более того, терапия мультирезистентных *A. baumannii*, как правило, осуществляется комбинацией препаратов.

Наиболее важным вопросом при изучении устойчивости *A. baumannii* является наличие или

Таблица 1

Частота выделения *A. baumannii* из различных патологических материалов (2014–16 гг.)

Виды патологических материалов	Частота выделения <i>A. baumannii</i>
Отделяемое из нижних дыхательных путей	386 (40,9 %)
Отделяемое из ран и дренажей	207 (21,9 %)
Моча	63 (6,7 %)
Кровь	150 (15,9 %)
Прочие биоматериалы	136 (14,4 %)
Всего	942 (100 %)

Таблица 2

Устойчивость *A. baumannii* к различным группам антибактериальных препаратов по годам (2014–16 гг.)

Антибиотики	Годы/количество штаммов <i>A. baumannii</i> , резистентных к различным антибиотикам		
	2014 (n=280)	2015 (n=333)	2016 (n=329)
Ампициллин/сульбактам	267 (95,5 %)	308 (92,5 %)	245 (74,6 %)
Пиперациллин/тазобактам	180 (64,3 %)	245 (73,6 %)	322 (98,1 %)
Цефтазидим	185 (66,1 %)	92 (27,5 %)	144 (44,3 %)
Цефтриаксон	263 (93,9 %)	306 (91,8 %)	243 (73,8 %)
Цефепим	265 (94,7 %)	311 (93,4 %)	323 (98,3 %)
Имипенем/циластатин	280 (100 %)	333 (100 %)	329 (100 %)
Меропенем	216 (77,2 %)	280 (84,1 %)	296 (90,0 %)
Ципрофлоксацин	268 (95,8 %)	301 (90,3 %)	302 (91,8 %)
Амикацин	217 (77,7 %)	183 (55,0 %)	299 (91,0 %)
Триметоприм/сульфаметоксазол	176 (62,8 %)	93 (27,9 %)	213 (64,7 %)

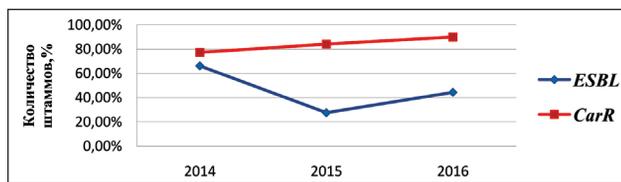


Рис. 4. Динамика выделения ESBL-продуцентов и CarR штаммов A. baumannii в 2014–16 гг.

отсутствие устойчивости к препаратам класса карбапенемов. По нашим данным, количество устойчивых к меропенему штаммов A. baumannii увеличилось с 77,2 % в 2014 г. до 84,1 % в 2015 г. (p<0,05) и до 90,0 % в 2016 г. (p<0,05). Разница

между данными 2014 и 2016 гг. статистически значима (p≤0,0001). По отношению к имипенему сохраняется ситуация, характерная для 2008–12 гг. – штаммы A. baumannii были устойчивы к имипенему в 100 % случаев.

За период 2014–16 гг. произошло нарастание числа устойчивых штаммов к аминогликозидам, в частности к амикацину, с 77,7 % до 91,0 % (p≤0,0001). Устойчивость A. baumannii к фторхинолонам (ципрофлоксацину) была крайне высокой, хотя за исследуемый период отмечено незначительное снижение относительного количества резистентных штаммов – с 95,8 % в 2014 г. до 91,8 % в 2016 г. (p<0,05). Число устойчивых штаммов A.

Таблица 3

Минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов для A. baumannii (красным цветом обозначены МПК, соответствующие резистентности к антибиотику)

№	Патологический материал	Антибактериальные препараты/ Пограничные значения МПК (мг/л) (Ч≤ P>) EUCAST								
		A/S 8/4–16/8	CAZ 8–16	CAX 16–32	CPE 8–16	IM 2–8	MER 2–8	CP 1–1	AK 8–16	T/S 2–4*
1	ОД	>16/8	>16	>32	>16		4	>2	>32	>2/38
2	ОД	>16/8	4	32	>16	>8	>8	>2	>32	<2/38
3	ОНДП	>16/8	>16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	<2/38
4	РО	>16/8	>16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	>2/38
5	ОНДП	>16/8	>16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	>2/38
6	ОД	>16/8	>16	>32	>16		>8	>2	>32	>2/38
7	Кровь	>16/8	16	>32	>16		>8	>2	>32	>2/38
8	ОНДП	>16/8	>16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	>2/38
9	ОНДП	>16/8	>16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	>2/38
10	ОНДП	>16/8	>16	>16	>16		4	>2	>32	>2/38
11	ОНДП	>16/8	4	32	>16	>8	>8	>2	>32	<2/38
12	РО	≤8/4	≤1	>16	≤2		≤1	<0,5	<4	<2/38
13	ОД	>16/8	>16	>32	>16		>8	>2	>32	>2/38
14	ОД	>16/8	>16	>32	>16		4	>2	>32	>2/38
15	РО	>16/8	4	32	>16		>8	>2	>32	<2/38
16	ОНДП	>16/8	16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	<2/38
17	ОНДП		>16	>32	>16	>8	>8	>2	>16	>2/38
18	Желчь	>16/8	8	32	>16	>8	>8	>2	>32	<2/38
19	ОНДП	>16/8	16	>32	>16	>8	>8	>2	>32	<2/38
20	ОД	>16/8	>16	>16	>16		8	>2	≤4	>2/38

Примечание: ОД – отделяемое из дренажей, ОНДП – отделяемое из нижних дыхательных путей, РО – раневое отделяемое, A/S – ампициллин/сульбактам, CAZ – цефтазидим, CAX – цефтриаксон, CPE – цефепим, IMP – имипенем, MER – меропинем, CP – цiproфлоксацин, AK – амикацин, T/S – триметоприм/сульфаметоксазол, * – пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 4

Продукция карбапенемаз штаммами A. baumannii, циркулирующими в онкологической клинике

№	Патологический материал	Вид выделенного микроорганизма	Виды карбапенемаз					
			VIM	IMP	NDM	OXA-23	OXA-40	OXA-58
1	Моча	A. baumannii	–	–	–	+	–	–
2	ОНДП	A. baumannii	–	–	–	+	–	–
3	ОНДП	A. baumannii	–	–	–	+	–	–
4	ОД	A. baumannii	–	–	–	+	–	–
5	ОНДП	A. baumannii	–	–	–	+	–	–
6	ОНДП	A. baumannii	–	–	–	+	–	–

Примечание: ОНДП – отделяемое нижних дыхательных путей, ОД – отделяемое из дренажа.

baumannii к триметоприму/сульфаметоксазолу в 2014 г. составило 62,8 %, в 2015 г. снизилось до 27,9 % ($p \leq 0,0001$), а в 2016 г. снова увеличилось до 64,7 % ($p \leq 0,0001$). Достоверных причин подобной динамики не выявлено. Кроме того, достоверной разницы при сравнении показателей 2014 г. и 2016 г. не выявлено ($p > 0,05$).

Отдельно была проанализирована динамика выявления штаммов, резистентных к цефалоспорином и продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (англ. – *ESBL*) и карбапенем-резистентных (*CarR*) штаммов *A. baumannii* (рис. 4). Произошло достоверное нарастание количества *CarR* штаммов *A. baumannii* с 77,2 % в 2014 г. до 90,0 % в 2016 г. ($p \leq 0,0001$) и снижение количества *ESBL*-продуцирующих *A. baumannii* с 66,1 % до 44,3 % ($p \leq 0,0001$).

Также мы определили значения минимальных подавляющих концентрации (МПК) антибактериальных препаратов для *A. baumannii*. Нами был проведен анализ для А. случайной выборки (20 штаммов) *A. baumannii*, продуцирующих бета-лактамазы и карбапенемазы (табл. 3). Из простой случайной выборки двадцати результатов устойчивости *A. baumannii* к антибактериальным агентам почти все образцы имели максимальные значения, превышающие МПК, за исключением бисептола (триметоприм/сульфаметоксазола), к которому не были резистентны 35,0 % штаммов. Однако данные по бисептолу, полученные *in vitro*, нельзя однозначно интерпретировать как возможную клиническую эффективность данного препарата. В целом резистентность штаммов *A. baumannii* была отмечена в 89,4 % случаев, при этом значения МПК в среднем составляли 16–32 мг/л.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. Вестник РАМН. 2014; 9–10: 39–50. [Chebotar I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhailovich V.M., Mayanskiy N.A. Acinetobacter: Microbiological, Pathogenetic and Resistant Properties. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 39–50. (in Russian)].
2. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(3): 62–66. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Epidemiology of hospital-acquired infections caused by highly resistant strains in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2016; 15(3): 62–66. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-62-66
3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. Резистентность микроорганизмов – возбудителей инфекций у онкологических больных. Сопроводительная терапия в онкологии. 2005; 1: 17. [Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S. The resistance of microorganisms – pathogens in cancer patients. Accompanying Therapy in Oncology. 2005; 1: 17. (in Russian)].
4. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фарацук А.Н., Строчунский Л.С., Туркутоков В.Б., Нехаева Г.И., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Азапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Галева Е.В., Круглов А.Н., Вышецкая Н.Д., Александрова И.А., Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Ильина В.Н., Иванова С.Ф., Скальский С.В., Зубарева Н.А., Суборова Т.Н., Кречикова О.И., Щетинин Е.В., Николаева Т.А., Мартянова Н.М., Гудкова Л.В., Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Хасанова С.Г., Габбасова Л.А., Колесник Т.И., Торопова И.А., Палютин Ш.Х., Монова С.И. Неферментирующие грамотрицательные

Для решения вопроса о назначении антибиотика с учетом МПК следует иметь в виду то, что назначение пациентам максимально разрешенных суточных доз антибиотиков возможно, если минимальная ингибирующая концентрация < 32 мг/л. Если же значение МПК ≥ 32 мг/л, клинического эффекта достигнуто не будет, и назначение такого антибиотика нецелесообразно. При изучении чувствительности *A. baumannii* к карбапенемам было выявлено, что в 95,0 % случаев МПК была выше пограничных значений (> 8 мг/л).

Нами было проведено молекулярно-генетическое определение вида карбапенемаз у циркулирующих в клинике штаммов *A. baumannii* (табл. 4). У всех 6 штаммов *A. baumannii*, исследованных на наличие приобретенных карбапенемаз, была выявлена продукция сериновых карбапенемаз группы ОХА-23.

Заключение

Установлено, что *A. baumannii* сохраняет высокую устойчивость к большому количеству антибактериальных препаратов практически всех классов. Несмотря на применение ампициллина/сульбактама в качестве одного из основных антибиотиков в клинике, произошло достоверное ($p \leq 0,0001$) снижение устойчивости к нему *A. baumannii*. Самая низкая устойчивость в 2016 г. была отмечена по отношению к цефтазидиму (44,3 %) ($p \leq 0,0001$). Однако в большинстве случаев устойчивость *A. baumannii* превышает 90 %. Выявлено достоверное нарастание количества *CarR* штаммов с 77,2 % в 2014 г. до 90,0 % в 2016 г. ($p \leq 0,0001$). А при изучении карбапенемаз установлено, что в клинике выявлены изоляты, продуцирующие карбапенемазы ОХА-23.

возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2006; 8(3): 243–259. [Reshed'ko G.K., Ryabkova E.L., Farashchuk A.N., Strachunskii L.S., Turkutyukov V.B., Nekhava G.I., Rozanova S.M., Boronina L.G., Agapova E.D., Marusina N.E., Mulykh I.G., Taraban V.K., Zditovetskii D.E., Sarmatova N.I., Tikhonov Yu.G., Polikarpova S.V., Bol'shakov L.V., Bogomolova N.S., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Galeeva E.V., Kruglov A.N., Vyshelesskaya N.D., Aleksandrova I.A., Beloborodova N.V., Vostrikova T.Yu., Il'ina V.N., Ivanova S.F., Skal'skii S.V., Zubareva N.A., Suborova T.N., Krechikova O.I., Shchetinin E.V., Nikolaeva T.A., Mart'yanova N.M., Gudkova L.V., Ortenberg E.A., Ushakova M.A., Khasanova S.G., Gabbasova L.A., Kolesnik T.I., Toropova I.A., Palyutin Sh.Kh., Monakhova S.I. Non-fermentative gram-negative pathogens of nosocomial infections in the ICU of Russia: Problems of antibiotic resistance. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2006; 8(3): 243–259. (in Russian)].

5. Zeana C., Larson E., Sahni J., Bayuga S.J., Wu F., Della-Latta P. The epidemiology of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: does the community represent a reservoir? Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Apr; 24(4): 275–9. doi: 10.1086/502209.

6. 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. [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. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97

7. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фарацук А.Н., Строчунский Л.С., Туркутоков В.Б., Нехаева Г.И., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Аза-

ва Е.Д., Марусина Н.Е., Мультих И.Г., Тарабан В.К., Зодитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Галева Е.В., Круглов А.Н., Вышелеская Н.Д., Александрова И.А., Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Ильина В.Н., Иванова С.Ф., Скальский С.В., Зубарева Н.А., Суборова Т.Н., Кречикова О.И., Щетинин Е.В., Николаева Т.А., Мартыанова Н.М., Гудкова Л.В., Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Хасанова С.Г., Габбасова Л.А., Колесник Т.И., Торопова И.А., Палютин Ш.Х., Монахова С.И. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10(2): 96–112. [Reshed'ko G.K., Ryabkova E.L., Farashchuk A.N., Strachunskii L.S., Turkutyukov V.B., Nekhaeva G.I., Rozanova S.M., Boronina L.G., Agarova E.D., Marusina N.E., Mulykh I.G., Taraban V.K., Zdzitovetskii D.E., Sarmatova N.I., Tikhonov Yu.G., Polikarpova S.V., Bol'shakov L.V., Bogomolova N.S., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Galeeva E.V., Kruglov A.N., Vyshel'skaya N.D., Aleksandrova I.A., Beloborodova N.V., Vostrikova T.Yu., Il'ina V.N., Ivanova S.F., Skal'skii S.V., Zubareva N.A., Suborova T.N., Krechikova O.I., Shchetinin E.V., Nikolaeva T.A., Mart'yanova N.M., Gudkova L.V., Ortenberg E.A., Ushakova M.A., Khasanova S.G., Gabbasova L.A., Kolesnik T.I., Toropova I.A., Palyutin Sh.Kh., Monakhova S.I. Antimicrobial Resistance Patterns of Gramnegative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2008; 10(2): 96–112. (in Russian)].

8. Abbo A., Navon-Venezia S., Hammer-Muntz O., Krichali T., Siegan-Igra Y. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis. 2005 Jan; 11(1): 22–9. doi: 10.3201/eid1101.040001.

9. Shete V.B., Ghadage D.P., Muley V.A., Bhole A.V. Multy-drug resistant *Acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. Lung India. 2010 Oct; 27(4): 217–20. doi: 10.4103/0970-2113.71952.

10. Al-Anazi K.A., Abdalhamid B., Alshibani Z., Awad K., Alzayed A., Hassan H., Alsayieghet M. *Acinetobacter baumannii* Septicemia in a Recipient of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Case Rep Transplant. 2012; 2012: 646195. doi: 10.1155/2012/646195.

11. Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными *Acinetobacter baumannii* у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2011; 6: 14–18. [Grigoryevskaya Z.V., Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A. Infectious complications caused by pandrug resistant strain of *acinetobacter baumannii* in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2011; 6: 14–18. (in Russian)].

12. 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. [Dmitrieva N.V., Grigoryevskaya Z.V., Dyakova S.A., Klyuchnikova I.A., Petukhova I.N. Development of strategic approaches to therapy of infections caused by multiresistant *acinetobacter baumannii*. Siberian Journal of Oncology. 2012; 4: 11–19. (in Russian)].

13. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. [Internet]. URL: <http://www.ecdc.europa.eu>. (cited 01.04.2019).

14. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe, 2013. Technical Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2013. 51.

Поступила/Received 15.05.18
Принята в печать/Accepted 28.06.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. AuthorID (РИНЦ): 243733. Author ID (Scopus): 56338598600.

Эйдельштейн Михаил Владимирович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия).

Агинова Виктория Викторовна, преподаватель профессионального модуля «Проведение лабораторных микробиологических и иммунологических исследований» ГБПОУ ДЗ г. Москвы «Медицинский колледж № 1»; ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

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 (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. AuthorID (РИНЦ): 710236. Author ID (Scopus): 57200538935.

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 (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. AuthorID (РИНЦ): 710090. Author ID (Scopus): 6701329760.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. AuthorID (РИНЦ): 929834. Author ID (Scopus): 57193277015.

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 (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1991-2017. AuthorID (РИНЦ): 266234. Author ID (Scopus): 6603332319.

Дьякова Светлана Андреевна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Калинчук Татьяна Алексеевна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Дмитриева Анна Игоревна, статист лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Шек Евгений Александрович, аспирант, Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского; младший научный сотрудник, НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия).

Склеенова Елена Юрьевна, научный сотрудник, НИИ антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Смоленск, Россия).

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, 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. Author ID (Scopus): 56338598600.

Mikhail V. Eidelshtein, PhD, Head of Antibiotic Resistance Laboratory, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia).

Viktoria V. Aginova, Lecturer, Medical college №1 (Moscow, Russia).

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760.

Inna V. Tereshchenko, Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193277015.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319.

Svetlana A. Dyakova, Bacteriologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Tatiana A. Kalinchuk, Bacteriologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Anna I. Dmitrieva, Statistician of the Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Evgeny A. Shek, Postgraduate, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia).

Elena Yu. Skleenova, Researcher, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.