

Ю.Л. Горбич

## ФАКТОРИ РИЗИКУ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНОСТІ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ШТАМІВ *A. BAUMANNII* У РЕСПУБЛІЦІ БІЛОРУСЬ

Білоруський державний медичний університет (м. Мінськ)

Результати дослідження свідчать про високий рівень резистентності ацинетобактерій до карбапенемів у стаціонарах м. Мінська. Колонізацію і/або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* слід припускати у пацієнтів, яким раніше проводилася терапія «антисиньогнійними» карбапенемами, виконувалася катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізованим у відділення нетерапевтичного профілю, а також в осіб віком до 40 років.

**Ключові слова:** *Acinetobacter baumannii*, фактори ризику, карбапенем-резистентність.

За даними різних авторів, число пацієнтів, у яких розвиваються нозокоміальні інфекції, коливається від 3 до 15 % [1, 2]. З них 90 % мають бактерійне походження, вірусні, грибові збудники і найпростіші реєструються значно рідше [3].

Штами грамнегативних мікроорганізмів з множинною резистентністю до антибактерійних препаратів становлять серйозну проблему в стаціонарах більшості країн світу [1]. Їх частота варіює від 62 до 72 % всіх нозокоміальних інфекцій [4, 5]. Найбільш актуальними збудниками усіх внутрішньолікарняних інфекцій (крім ангіогенних) і сепсису є мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* і неферментуючі бактерії, до яких належать *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter spp.* [6].

*Acinetobacter baumannii* спричинює 2-10 % усіх грамнегативних інфекцій в Європі і США [7], до 1 % усіх нозокоміальних інфекцій [8]. У ВРІТ Тунісу і Китаю *A. baumannii*, *P. aeruginosa* і представники родини *Enterobacteriaceae* є найчастішими грамнегативними патогенами [9, 10]. У Малайзії, Таїланді, Пакистані, Індії ацинетобактерії є основним збудником нозокоміальних інфекцій, в сербській провінції Косово – другим за частотою (13,9 %), після *P. aeruginosa*, у Саудівській Аравії – третім (10,8 %) після *E. coli* і *P. aeruginosa* [11-13]. У Російській Федерації, за даними проекту РЕВАНШ, у 36 стаціонарах з 26 міст *A. baumannii* є третім за

частотою (15,3 %), після *P. aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae*, грамнегативним збудником нозокоміальних інфекцій [14]. У стаціонарах ряду міст Російської Федерації (Красноярськ, Москва, Смоленськ, Челябінськ, Новокузнецьк) *A. baumannii* є провідним грамнегативним збудником, складаючи 15,5-39,8 % у структурі грамнегативних збудників [15, 16]. Спостерігається зростання частки *A. baumannii* у структурі нозокоміальних грамнегативних інфекцій в РФ, зокрема, за даними НДІ антимікробної хіміотерапії РФ, з 6,9 % в 1997-1999 рр. до 15,3 % у 2006-2008 рр. [1, 14, 17].

Проблема інфекцій, зумовлених *A. baumannii*, стає все більш актуальною через зростаючу резистентність цих мікроорганізмів до антибактерійних препаратів [18, 19]. За даними M. Tatman-Otkun et al., резистентність збудника до цефтазидиму і ампіциліну/сульбактаму за 5 років збільшилася в 2-2,5 рази, до амікацину і ципрофлоксацину – в 8-9 разів [20]. Трапляються штами, резистентні до всіх використовуваних антибактерійних препаратів [18]. Поява таких стійких внутрішньолікарняних мікроорганізмів пов'язана з необґрунтованим і необмеженим використанням антибіотиків [17, 21].

Захворюваність на нозокоміальні ацинетобактер-асоційовані інфекції у різних країнах варіює від 0,02 до 3,7 на 1 000 ліжко-днів [22, 23]. Більше 90 % інфекцій, спричинених *A. baumannii*, мають внутрішньолікарняне походження [24].

*A. baumannii* у більшості випадків викликає захворювання у тяжкохворих імуноскомпрометованих пацієнтів [6, 25-27]. Цей мікроорганізм може бути причиною пневмонії, трахеобронхіту, бактеріємії, інфекцій сечовивідних шляхів, ендокардиту, ранової і хірургічної інфекції, інфекцій шкіри і м'яких тканин (включаючи некротичний фасциїт), менінгіту, венікуліту, абсцесів мозку, інтраабдоминальних абсцесів, хоріоамніоніту, остеомієліту, артрити, синуситу і перитоніту [3, 12, 15, 16, 25-28].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні прояви і діагностичні критерії ацинетобактерної інфекції абсолютно неспецифічні [29].

Інфекції, спричинені *A. baumannii*, асоційовані з вищим ризиком тяжкого перебігу захворювання (63,4 проти 43,9 %) і смертності (44,2 і 26,3 %) порівняно з інфекціями, зумовленими іншими збудниками [29]. У цілому, «груба» летальність при ацинетобактер-асоційованих інфекціях, за даними різних авторів, складає 16,7-80 % [24, 29-31]. Рівні атрибутивної летальності у стаціонарі в цілому і у ВРІТ окремо коливаються від 7,8 до 23 % і від 10 до 62,5 % відповідно [24, 26].

Карбапенемами (за винятком ертапенему), аміноглікозидами, поліміксинами, тайгецикліном, міноцикліном і сульбактам є антибактерійними препаратами, найбільш активними проти *A. baumannii in vitro* [2, 15, 24]. Проте у ряді країн, у тому числі і в Республіці Білорусь, недоступне використання в клінічній практиці парентеральних форм поліміксинів, міноцикліну і його деривату тайгецикліну через відсутність реєстрації вказаних препаратів, фінансові або інші причини. У цій ситуації карбапенемами є найважливішою ланкою в антимікробній терапії ацинетобактер-асоційованих інфекцій.

Метою дослідження було виявити фактори, пов'язані з підвищеним ризиком колонізації або інфікування карбапенем-резистентним штамом *A. baumannii* в лікарняних закладах охорони здоров'я Республіки Білорусь.

### Пацієнти і методи

У дослідження були включені пацієнти, які лікувалися в 7 лікарняних закладах охорони здоров'я м. Мінська, з патологічного матеріалу яких у період з грудня 2008 р. по серпень 2010 р. був виділений *A. baumannii*.

Первинна ідентифікація збудника проводилася на базі бактеріологічної лабораторії ДУ «Мінський міський центр гігієни і епідеміології». Усі виділені штами *A. baumannii* передавали на транспортних середовищах у мікробіологічну лабораторію НДІ антимікробної хіміотерапії ГОУ ВПО «Смоленська державна медична академія Росздрава» (Смоленськ, Російська Федерація), де виконувалися остаточна ідентифікація і визначення чутливості до карбапенемів (іміпенему і меропенему).

Для подальшого аналізу відбиралися тільки пацієнти, ізоляти від яких за висновками первинної і остаточної ідентифікації були визначені як *A. baumannii*. Штами ацинетобактерій, повторно виділені в одного пацієнта, виключалися з подальшого аналізу. Пацієнти, які перебували в стаціонарі менше 48 год на момент узяття патологічного матеріалу, виключалися з дослідження.

Надалі всі досліджувані пацієнти були розділені на дві групи. У першу групу були віднесені особи, з патологічного матеріалу яких були виділені карбапенем-резистентні штами *A. baumannii* (CRAB-група), в другу – пацієнти, з матеріалу яких були отримані карбапенем-чутливі ізоляти збудника (CSAB-група).

Карбапенем-резистентним визнавався штам *A. baumannii*, стійкий принаймні до одного з досліджуваних карбапенемів.

Оцінка чутливості до антибіотиків проводилася з використанням диск-дифузійного методу. Інтерпретація результатів здійснювалася відповідно до критеріїв і рекомендацій CLSI/NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA*), 2006. При характеристиці чутливості мікроорганізмів використовувалися загальноприйняті показники «чутливий», «резистентний» і «помірно резистентний». «Помірно резистентні» штами в даному дослідженні розцінювалися як «резистентні».

Критеріями ацинетобактер-асоційованої інфекції були: виділення *A. baumannii* не раніше 48 год після госпіталізації пацієнта, клінічні ознаки інфекції, ізоляція ацинетобактерій із зазвичай стерильного клінічного матеріалу або в кількості більше  $10^5$  КУО/мл, повторне виділення ідентичного за антибіотикограмою збудника з одного і того ж локусу в послідовних посівах або одночасна ізоляція з крові і мінімум одного додаткового локусу, відсутність альтернативних збудників інфекції. У пацієнтів, які не задовольняли приведеним критеріям, виділення *A. baumannii* було розцінено як колонізація.

Проспективно, при обстеженні пацієнтів, і ретроспективно, шляхом аналізу медичних карт стаціонарного хворого, вивчалася наявність у хворих протягом 30 днів до моменту виділення нозокоміального ізоляту *A. baumannii* наступних факторів: факту госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії – ВРІТ (зокрема, окремо первинної); проведення штучної вентиляції легень, оперативного втручання; катетеризації центральної і/або периферичної вени, сечовивідних шляхів; епізоду повного парентерального живлення; наявність штучних імплантатів, цукрового діабету, зловживання алкоголем; використання в схемах терапії глюкокортикостероїдів, пеніцилінів, цефалоспоринов I, III і IV поколінь, аміноглікозидів, метронідазолу, карбапенемів (зокрема, окремо ертапенему), фторхінолонів, ванкомицину, лінезоліду, макролідів, лінкозамідів, левоміцетину; тривалість перебування в стаціонарі до моменту виділення *A. baumannii* більше 7 днів.

Оцінка впливу вказаних факторів на вірогідність колонізації або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* проводилася з використанням методики відношення шансів. Достовірність отриманих результатів інтерпретувалася за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Порівняння досліджуваних груп за статтю, питомою вагою інфікованих/колонізованих пацієнтів, структурою *A. baumannii*-асоційованих інфекцій і профілем відділень стаціонару, в яких перебували пацієнти, здійснювали з використанням критерію Z.

Оцінка відмінностей за віком між досліджуваними групами проводилася з використанням критерію t (Стюдента), нормальності розподілу – за методом Шапіро-Уїлка. Вплив певного віку на вірогідність колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* оцінювався за методикою відношення шансів; достовірність отриманих результатів – з використанням критерію  $\chi^2$ .

Результати визнавалися статистично достовірними, якщо значення p було менше 0,05.

Обробка даних і аналіз результатів дослідження були проведені з використанням програм *Microsoft Excel* (Microsoft, США), *Statistica 6.0* (StatSoft, США), *Primer of Biostatistics 4.03 by Stanton A. Glantz* (McGraw Hill, США).

### Результати досліджень та їх обговорення

Відповідно до наведених критеріїв включення, в дослідження було відібрано 69 пацієнтів. Менше половини (44,9 %) ізолятів *A. baumannii*, включених у дослідження, були чутливі до обох карбапенемів. До меропенему були резистентні 38 досліджених штамів ацинетобактерій (55,1 %), до іміпенему – 31 (47,8 %). Таким чином, в CRAB-групу було віднесено 38 пацієнтів, в CSAB-групу – 31 особу. У першій групі 63,2 % хворих склали чоловіки, у другій – 51,6 % ( $Z=0,726$ ;  $p=0,47$ ).

Виділення *A. baumannii* у 47 пацієнтів (68,1 %) було розцінено як інфекція. У CRAB-групі у 73,7 %, у CSAB-групі – у 61,3 % пацієнтів спостерігалися ацинетобактер-асоційовані інфекції ( $Z=0,840$ ;  $p=0,4$ ).

Серед пацієнтів з ацинетобактер-асоційованими інфекціями в обох групах переважали інфекції кровоплину (CRAB – 46,4 %, CSAB – 52,6 %;  $Z=0,120$ ;  $p=0,9$ ), інфекції дихальних шляхів (CRAB – 28,6 %, CSAB – 15,8 %;  $Z=0,666$ ;  $p=0,505$ ), інфекції шкіри і м'яких тканин (CRAB – 14,3 %, CSAB – 15,8 %;  $Z=-0,276$ ;  $p=0,78$ ). Рідше реєстрували остеомієліт (CRAB – 10,7 %, CSAB – 10,5 %;  $Z=-0,461$ ;  $p=0,645$ ). Інфекція сечовивідних шляхів спостерігалася лише в одного пацієнта (5,3 %) в CSAB-групі ( $Z=0,205$ ;  $p=0,84$ ).

Таким чином, обидві групи були зіставні за статтю структурою, часткою інфікованих/колонізованих пацієнтів, структурою *A. baumannii*-асоційованих інфекцій.

Абсолютна більшість пацієнтів на момент виділення нозокоміального ізоляту *A. baumannii* перебували на лікуванні у ВПІТ (CRAB – 73,7 %, CSAB – 51,6 %;  $Z=1,64$ ;  $p=0,1$ ). У відділеннях хірургічно-

го профілю перебувало 21,1 і 29,0 %, акушерсько-гінекологічного – 5,3 і 3,2 % хворих з CRAB- і CSAB-груп, відповідно. У терапевтичних відділеннях лікувалися 5 хворих, при цьому від усіх були отримані карбапенем-чутливі штами збудника. Частка цих пацієнтів у CSAB-групі склала 16,1 %, і лише в цьому випадку різниця між двома групами була достовірною ( $Z=2,1$ ;  $p=0,04$ ). Відношення шансів (ВШ) колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* для госпіталізації у відділення нетерапевтичного профілю склало 10,6 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,7; 65,4;  $\chi^2=4,43$ ;  $p=0,035$ ).

Середній вік досліджуваних у CRAB-групі склав (43,1 $\pm$ 7,0) років, у CSAB-групі – (58,1 $\pm$ 5,4) року. В обох групах розподіл за віком був нормальним, відмінності між групами були достовірними ( $p=0,002$ ).

У CRAB-групі 4 пацієнти були старші 70 років, 9 – старше 60 років, 16 – старше 50 років, 21 – старше 40 років, 27 – старше 30 років, 33 – старше 20 років, 34 – старше 10 років; у CSAB-групі – 7, 14, 21, 26, 29, 30 і 30 пацієнтів, відповідно. Відношення шансів склало 0,4 (95 % ДІ 0,1; 1,5;  $\chi^2=1,06$ ;  $p=0,3$ ), 0,38 (95 % ДІ 0,13; 1,06;  $\chi^2=2,64$ ;  $p=0,1$ ), 0,35 (95 % ДІ 0,13; 0,93;  $\chi^2=3,54$ ;  $p=0,06$ ), 0,24 (95 % ДІ 0,1; 0,75;  $\chi^2=5,18$ ;  $p=0,02$ ), 0,17 (95 % ДІ 0,03; 0,83;  $\chi^2=4,28$ ;  $p=0,04$ ), 0,22 (95 % ДІ 0,02; 2;  $\chi^2=1,055$ ;  $p=0,3$ ), 0,28 (95 % ДІ 0,03; 2,68;  $\chi^2=0,485$ ;  $p=0,49$ ), відповідно. Виходячи з вищевикладеного, вік пацієнта старше 30 і/або старше 40 років указує на вищу вірогідність колонізації/інфікування чутливими до карбапенемів ацинетобактеріями. В той же час, цей же факт свідчить про те, що хворі віком до 30 (ВШ 5,91 (95 % ДІ 1,2; 29,1;  $\chi^2=5,18$ ;  $p=0,02$ )) і/або до 40 років (ВШ 4,21 (95 % ДІ 1,3; 13,3;  $\chi^2=4,28$ ;  $p=0,04$ )) достовірно частіше схильні до ризику інфікування карбапенем-резистентним *A. baumannii*.

У групі хворих, від яких були виділені карбапенем-резистентні ізоляти *A. baumannii*, штучна вентиляція легень проводилася 25, карбапенем-чутливі ацинетобактерії – 14 хворим із 30, відносно яких були достовірні відомості (ВШ 2,2 (95 % ДІ 0,82; 5,9;  $\chi^2=1,79$ ;  $p=0,18$ )).

Катетеризація вени і сечовивідних шляхів проводилася у 34 пацієнтів у CRAB-групі для обох чинників, у 21 і 19 пацієнтів у CSAB-групі, відповідно. Відношення шансів колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* для внутрішньовенного катетера склало 4,05 (95 % ДІ 1,1; 14,6;  $\chi^2= 3,73$ ;  $p=0,05$ ), для сечового катетера 5,4 (95 % ДІ 1,5; 19;  $\chi^2=6,11$ ;  $p=0,01$ ).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Епізод повного парентерального живлення спостерігався у 27 і 15 пацієнтів у CRAB- і CSAB-групах, відповідно (ВШ 2,6 (95 % ДІ 1; 7,07;  $\chi^2=2,79$ ;  $p=0,095$ )).

У групі пацієнтів, від яких були виділені карбапенем-резистентні штами *A. baumannii*, оперативне втручання виконувалося 25, штучні імпланти були присутні у 4 пацієнтів, у другій групі – у 17 і 1 пацієнта, відповідно. Відношення шансів для оперативного втручання – 1,6 (95 % ДІ 0,6; 4,2;  $\chi^2=0,46$ ;  $p=0,5$ ), для наявності штучного імплантату – 3,5 (95 % ДІ 0,4; 33,3;  $\chi^2=0,485$ ;  $p=0,49$ ).

Цукровий діабет спостерігався у 8 і 6 пацієнтів у першій і другій групі, відповідно. Відношення шансів – 1,1 (95 % ДІ 0,3; 3,6;  $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,9$ ).

32 пацієнти із CRAB-групи були госпіталізовані у ВРІТ, у CSAB-групі – 19 пацієнтів (ВШ 3,4 (95 % ДІ 1,1; 10,5;  $\chi^2=3,54$ ;  $p=0,06$ )). Первинна госпіталізація у ВРІТ здійснювалась у 15 пацієнтів першої групи і у 10 з 30 пацієнтів другої групи (в 1 хворого з CSAB-групи точно встановити місце первинної госпіталізації не вдалося). Відношення шансів для первинної госпіталізації у ВРІТ склало 1,3 (95 % ДІ 0,5; 3,5;  $\chi^2=0,072$ ;  $p=0,79$ ).

Тривалість перебування в стаціонарному закладі охорони здоров'я до моменту виділення *A. baumannii* достовірно була встановлена у 64 пацієнтів. У 23 з 35 і у 14 з 29 пацієнтів в CRAB- і CSAB-групах, відповідно, цей показник перевищував 7-денний термін (ВШ 2,05 (95 % ДІ 0,75; 5,6;  $\chi^2=1,33$ ;  $p=0,25$ )).

Зловживання алкоголем було відмічене у 5 пацієнтів, від яких були виділені карбапенем-резистентні штами збудника, і у 4 пацієнтів, від яких були виділені карбапенем-чутливі ізоляти *A. baumannii* (ВШ 1,02 (95 % ДІ 0,25; 4,2;  $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,74$ )).

У CRAB-групі 20 пацієнтів отримували терапію системними глюкокортикостероїдами, в CSAB-групі – 9 (ВШ 2,7 (95 % ДІ 1; 7,4;  $\chi^2=2,99$ ;  $p=0,08$ )).

Цефалоспорини I, IV покоління використовувалися до моменту виділення збудника у 8 пацієнтів у CRAB-групі, 7 і 2 пацієнтів, відповідно, в CSAB-групі. Відношення шансів склало 0,91 (95 % ДІ 0,29; 2,88;  $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,89$ ) і 3,87 (95 % ДІ 0,76; 19,76;  $\chi^2=1,9$ ;  $p=0,17$ ), відповідно. Цефалоспорини III покоління входили до складу антимікробної терапії у 28 хворих в CRAB-групі, у 19 хворих в CSAB-групі (ВШ 1,77 (95 % ДІ 0,64; 4,91;  $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,4$ )).

Пеніциліни отримували 1 і 4 пацієнти у групах хворих, від яких були виділені карбапенем-резистентні і карбапенем-чутливі ізоляти *A. baumannii*, відповідно (ВШ 0,18 (95 % ДІ 0,02; 1,72;  $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,24$ )).

Призначення карбапенемів (іміпенему, меропенему і дорипенему) мало місце у 24 пацієнтів у CRAB-групі і у 3 пацієнтів у CSAB-групі. Відношення шансів склало 16 (95 % ДІ 4,1; 62,4) і було статистично достовірним ( $\chi^2=18,32$ ;  $p<0,0001$ ). У 4 пацієнтів з першої групи і у 1 пацієнта з другої групи до моменту виділення ацинетобактерій у схемах антимікробної терапії використовувався ертапенем (ВШ 3,53 (95 % ДІ 0,37; 33,3;  $\chi^2=0,485$ ;  $p=0,49$ )).

Аміноглікозиди і фторхінолони призначалися 16 і 22 пацієнтам в CRAB-групі, і 15 і 12 хворим з CSAB-групи, відповідно. Відношення шансів для призначення аміноглікозидів склало 0,78 (95 % ДІ 0,3; 2,01;  $\chi^2=0,08$ ;  $p=0,78$ ), фторхінолонів – 2,2 (95 % ДІ 0,83; 5,73;  $\chi^2=1,8$ ;  $p=0,18$ ).

У CRAB-групі використання ванкомицину і лінезоліду спостерігалось у 9 і 6 пацієнтів, відповідно, в CSAB-групі у 4 пацієнтів. Відношення шансів колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* при призначенні ванкомицину – 2,1 (95 % ДІ 0,6; 7,6;  $\chi^2=0,69$ ;  $p=0,41$ ), лінезоліду – 1,27 (95 % ДІ 0,32; 4,95;  $\chi^2=0$ ;  $p=1$ ).

Макроліди використовувалися у 5 і 3 пацієнтів (ВШ 1,41 (95 % ДІ 0,31; 6,45;  $\chi^2=0,005$ ;  $p=0,94$ )), метронідазол – у 28 і 18 хворих в CRAB- і CSAB-групах, відповідно (ВШ 2,02 (95 % ДІ 0,73; 5,6;  $\chi^2=1,24$ ;  $p=0,27$ )), лінкоміцин і левоміцетин – в 1 пацієнта з кожної групи (ВШ 0,81 (95 % ДІ 0,05; 13,5;  $\chi^2=0,33$ ;  $p=0,565$ ) для кожного).

При дослідженні було встановлено, що в стаціонарних закладах охорони здоров'я м. Мінська до меропенему були резистентні 55,1 %, а до іміпенему – 44,8 % нозокоміальних ізолятів *A. baumannii*. Активність карбапенемів, за даними більшості зарубіжних авторів, була вища. У США, за даними проекту MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection), у 2007 р. рівень резистентності ацинетобактерій (*A. baumannii* – 64,7 %) до меропенему склав 36,8 %, іміпенему – 27,8 % [32]. У Європі в 2006 р. резистентність *Acinetobacter spp.* (*A. baumannii* – 93,8 %) до меропенему склала 34,9 %, іміпенему – 40,4 % [33]. У Російській Федерації, за даними проекту «РЕЗОПТ», у період з 2002 по 2004 рр. до меропенему були нечутливі (резистентні і помірно резистентні) 3,5 % ізолятів *A. baumannii*, до іміпенему – 2,2 % [2, 15]. У країнах Південної Америки рівень резистентності до меропенему складає 28,5 %, в Азіатсько-тихоокеанському регіоні – 34,9-63,3 % [2, 34, 35]. Резистентність *A. baumannii* до іміпенему в країнах Латинської Америки знаходиться на рівні 28,1-72,3 %, в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні – 2-77 % [2, 11, 26, 35].



Нозокоміальні ізоляти *A. baumannii* були причиною інфекцій у пацієнтів, включених у дослідження, в 68,1 % випадків, що дещо перевищує аналогічні показники, отримані іншими авторами. За даними J. Rodriguez-Vano et al., з 206 клінічних ізолятів реальною причиною захворювання *A. baumannii* виступав в 56,6 % випадків, а в 43,4 % – був колонізуючим мікроорганізмом, за даними N. Brahmī et al. – у 45 і 55 %, за даними M. del Mar Tomas – 46,7 і 53,3 % відповідно [24, 36, 37].

У клінічній практиці інфекції, спричинені *A. baumannii*, передре колонізація шкірних покривів, дихальних і сечовивідних шляхів, травного каналу пацієнтів [19, 27, 29, 38]. На думку E. Papadomichelakis et al., виділення *Acinetobacter spp.* як колонізуючого мікроорганізму є прогностично значущим для визначення етіології подальшої нозокоміальної інфекції (позитивна/негативна предиктивна цінність – 94 %/73 % для ВАП, 43 %/100 % для інфекцій кровоплину відповідно) [38].

Статистично достовірними чинниками ризику колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* у дослідженні були попереднє використання карбапенемів (іміпенему, меропенему або дорипенему), катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізація у відділення нетерапевтичного профілю, вік до 40 років.

Слід зазначити, що фактори ризику колонізації/інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* варіюють у різних країнах, що, найімовірніше, пов'язано з відмінностями в організації медичної допомоги, стратегіях антибактерійної терапії. Так, у Туреччині як фактори ризику карбапенем-резистентності ацинетобактерій описані велика тривалість перебування в стаціонарі, попередня антибактерійна терапія, перебування у ВПІТ, гемодіаліз, наявність злоякісних новоутворень, штучна вентиляція легень [19, 39]. В Іспанії – великий розмір стаціонару (більше 500 ліжок), наявність попередньої антибактерійної терапії, катетеризація сечовивідних шляхів і попереднє оперативне втручання [40]. Попереднє використання карбапенемів і/або цефтазидиму є незалежним фактором ризику колонізації або інфікування *A. baumannii*, резистентним до карбапенемних антибіотиків на о. Тайвань [41, 42]. У Сполучених Штатах Америки єдиним предиктивним чинником є попереднє використання карбапенемів [43]. Крім того, як чинники ризику також були описані пульс-лаваж ран (у Греції), катетеризація артерій, використання іміпенему в режимі монотерапії (у Нідерландах), чоловіча стать (у

Великобританії) [37, 44, 45]. Тривалість перебування в педіатричному ВПІТ і попереднє застосування аміноглікозидів є чинниками, що підвищують вірогідність інфікування карбапенем-резистентним штамом *A. baumannii* серед дітей [46].

Враховуючи той факт, що приблизно 1/3 від всіх госпіталізованих хворих отримує антибіотики під час перебування у стаціонарі [3], знання локальних чинників ризику колонізації/інфікування карбапенем-резистентним *A. baumannii* дозволяє більш диференційовано підходити до антибактерійної терапії пацієнтів з підозрою на ацинетобактер-асоційовану інфекцію, знизити частку недостатньо обґрунтованого емпіричного призначення антимікробних препаратів, яка, за даними ряду авторів, коливається від 21,5 до 50 % [3, 47]. Неадекватне призначення антимікробних препаратів, з одного боку, є селекціонуючим фактором розвитку резистентності [21, 41, 48-50]. З іншого боку, на підставі численних досліджень встановлено, що неадекватний емпіричний режим або затримка з призначенням антибактерійної терапії істотно погіршує прогноз, збільшує тривалість госпіталізації і вартість лікування [3, 6, 17, 48, 51].

Крім того, отримані дані дозволяють до певної міри передбачати прогноз ацинетобактер-асоційованої інфекції, оскільки летальність у групі пацієнтів, інфікованих іміпенем-резистентними штамми *A. baumannii*, достовірно вища, ніж у хворих з інфекціями, спричиненими іміпенем-чутливими ізолятами [52].

Необхідно також відзначити, що в ході дослідження було достовірно показано, що емпіричне призначення так званих «антисиньогнійних» карбапенемів (іміпенему, меропенему, дорипенему) в 16 разів підвищує вірогідність колонізації/інфікування штамом *A. baumannii*, резистентним до цього класу антибактерійних препаратів, і, отже, призводить до неефективності терапії. Важливим є той факт, що призначення карбапенему без антисиньогнійної активності – ертапенему – не було статистично значущим фактором ризику подальшої інфекції або колонізації карбапенем-резистентними ацинетобактеріями.

Обмеженнями дослідження є частково ретроспективний дизайн, а також відносно невеликий розмір вибірки.

У цілому результати дослідження свідчать про високий рівень резистентності до карбапенемів у лікарняних закладах охорони здоров'я м. Мінська. Колонізацію і/або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* слід припускати у пацієнтів, яким раніше проводилася терапія «ан-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тисиньогнійними» карбапенемами, виконувалася катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізованих у відділення нетерапевтичного профілю, а також у пацієнтів віком до 40 років.

У той же час, враховуючи складність клінічної діагностики *A. baumannii*-асоційованої інфекції, широкий набір механізмів резистентності до антимікробних препаратів, який присутній у ацинетобактерій, украй важливого значення набуває виконання всіх вимог і норм інфекційного контролю в кожній лікувальній установі, з метою запобігання перехресній передачі *A. baumannii* у системі медичні працівники – устаткування – пацієнт.

### Висновки

1. Рівень резистентності ацинетобактерій до карбапенемів у стаціонарах м. Мінська є високим.
2. Колонізацію і/або інфікування карбапенем-резистентним ізолятом *A. baumannii* слід припускати у пацієнтів, яким раніше проводилася терапія «антисиньогнійними» карбапенемами, виконувалася катетеризація сечовивідних шляхів, госпіталізованих у відділення нетерапевтичного профілю, а також в осіб віком до 40 років.

### Література

1. Козлов Р.С. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.42; 03.00.07; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 1998. – 23 с.
2. Резистентность к антибиотикам грам-отрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОПИТ многопрофильных стационаров России / Решедько Г.К. и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 163-179.
3. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 16-30.
4. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotic resistance and patient age / Marchaim D. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1045-1051.
5. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in adult surgical cancer patients / Velasco E. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 23, N 8. – P. 596-602.
6. Яковлев С.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами: как с ними бороться? // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 44-49.
7. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* / Fournier P.E. et al. // PLOS Genet. – 2006. – Vol. 2, N 1. – P. 62-72.
8. Deep neck abscess due to *Acinetobacter baumannii* infection / Marioni G. et al. // Am. J. Otolaryngology. – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 304-307.
9. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit / Brahmi N. et al. // J. Infect. Chemother. – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 190-194.
10. Clinical characteristics of nosocomial infections in neonatal intensive care unit in China / Xu X.F. et al. // J. Perinatal Medicine. – 2010. – Vol. 38, N 4. – P. 431-437.
11. Lagamayo E.N. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital acquired pneumonia in Asian countries // Am. J. Infect. Control. – 2008. – Vol. 36, N 4, Suppl. 2. – P. 101-108.
12. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Central Intensive Care Unit in Kosova Teaching Hospital / Raka L. et al. // Brazil. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13, N 6. – P. 408-413.
13. Asghar A.H., Faidah H.S. Frequency and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from 2 hospitals in Makkah, Saudi Arabia // Saudi Medical J. – 2009. – Vol. 30, N 8. – P. 1017-1023.
14. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России / Рябкова Е.Л. и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 161-169.
15. Фаращук А.Н. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 2008. – 22 с.
16. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Страчунский Л.С. и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 379-390.
17. Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии / Решедько Г.К. и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 143-153.
18. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Europe and The U.S. using a new MLST scheme / Wisplinghoff H. et al. // 45<sup>th</sup> ICAAC. – Abstract C2-1428. – P. 126.
19. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections / Baran G. et al. // Intern. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 16-21.
20. Ингибиторозащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии / Ортенберг Э.А. и др. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 393-402.
21. Impact of a hospital-wide antimicrobial formulary intervention on the incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria / Furtado G.H.C. et al. // Am. J. Infect. Control. – 2008. – Vol. 36, N 9. – P. 661-664.
22. Multicenter pilot survey of resistant bacteria in the Mediterranean area / Amazion K. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 25, N 5. – P. 340-343.
23. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system / Reddy G. et al. // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, N 5. – P. 2235-2238.
24. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? / Giamarellou H. et al. // Intern. J. Antimicrob. Agents. – 2006. – Vol. 32, N 2. – P. 106-119.
25. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe / Van Looveren M. et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10, N 8. – P. 684-704.

26. Karageorgopoulos D.E., Falagas M.E. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections // *Lancet Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8, N 12. – P. 751-762.
27. Isolation of uncommon respiratory and enteric *Acinetobacter baumannii* from hematologic patients and emergence of tigecycline-resistance / Savini V. et al. // *J. Infection.* – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 497-500.
28. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intrathecal and intravenous colistin / De Pascale G. et al. // *Minerva Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 76, N 11. – P. 957-960.
29. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit: Predictors of multi-drug resistance / Katsaragakis S. et al. // *World J. Surgery.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 1194-1202.
30. Preventing strategy of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* susceptible only to colistin in cardiac surgical intensive care units / Mastoraki A. et al. // *Eur. J. Cardio-thoracic Surgery.* – 2008. – Vol. 33, N 6. – P. 1086-1090.
31. Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit / Jamal W. et al. // *J. Hosp. Infection.* – 2009. – Vol. 72, N 3. – P. 234-242.
32. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance / Jones R.N. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 61, N 2. – P. 203-213.
33. Turner P.J. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 60, N 2. – P. 185-192.
34. Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme / Yau W. et al. // *J. Infection.* – 2009. – Vol. 58, N 2. – P. 138-144.
35. Extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units, South Korea / Park Y.K. et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 8. – P. 1325-1326.
36. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic / Brahmi N. et al. // *J. Infection and Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 13, N 6. – P. 400-404.
37. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonization and infection / del Mar Tomas M. et al. // *Clin. Microbiol. Infection.* – 2005. – Vol. 11, N 7. – P. 540-546.
38. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection / Papadomichelakis E. et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2008. – Vol. 34, N 12. – P. 2169-2175.
39. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and risk factors / Dizbay M. et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 42, N 10. – P. 741-746.
40. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study / Cisneros J.M. et al. // *Clin. Microbiol. Infection.* – 2005. – Vol. 11, N 11. – P. 874-879.
41. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units / Tsai H.-T. et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 62, N 3. – P. 298-305.
42. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for appearance of imipenem resistant strains on patients formerly with susceptible strains / Ye J.-J. et al. // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, N 4. – e. 9947.
43. Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* / Lautenbach E. et al. // *Infect. Control Hosp. Epidemiology.* – 2009. – Vol. 30, N 12. – P. 1186-1192.
44. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsative lavage wound treatment / Maragakis L.L. et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, N 24. – P. 3006-3011.
45. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp.: epidemiology, risk-factors and impact of multi-drug resistance / Wareham D.W. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27, N 7. – P. 607-612.
46. Acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in pediatric intensive care unit: a case-control study / Katragkou A. et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2006. – Vol. 32, N 9. – P. 1384-1391.
47. Combined audit of hospital antibiotic use and a prevalence survey of healthcare-associated infection / O'Neill E. et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, N 5. – P. 513-515.
48. Richards G.A. The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: Prolonging the lifespan of a scarce resource // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 6. – P. 18-22.
49. Heteroresistance to meropenem in carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* / Ikonomidis A. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, N 12. – P. 4055-4059.
50. Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in *Acinetobacter baumannii* after carbapenem administration / Superti S.V. et al. // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* – 2009. – Vol. 51, N 2. – P. 111-113.
51. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections / Erbay A. et al. // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34, N 6. – P. 575-579.
52. Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection / Jamulitrat S. et al. // *J. Med. Ass. Thai.* – 2009. – Vol. 92, N 3. – P. 413-419.

## RISK FACTORS OF THE CARBAPENEM-RESISTANCE IN NOSOCOMIAL ISOLATES OF *A. BAUMANNII* IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Yu.L. Horbych

**SUMMARY.** *The results of the present study have shown that the carbapenem-resistance level among acinetobacteria in Minsk hospitals is high. Colonization and/or infection caused by carbapenem-resistant A.baumannii should be suggested in patients with previous use of the so-called «anti-pseudomonas» carbapenems, urinary tract catheters, hospitalized in non-therapeutical department, as well as in patients younger than forty years old.*

**Key words:** *Acinetobacter baumannii, risk factors, carbapenem-resistance.*

Отримано 12.03.2011 р.