Большова Н.А.¹, Стома И.О.², Искров И.А.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Balshova N.¹, Stoma I.², Iskrou I.¹

¹ Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Инфекции кровотока, вызванные энтеробактериями, у пациентов с острыми лейкозами: современное состояние проблемы и результаты клинического исследования

Blood Infections Caused by Enterobacteria in Patients
with Acute Leukemia: Current State of the Problem
and Results of a Clinical Study

Резюме

Одним из важных механизмов устойчивости энтеробактерий является продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), цефалоспориноаз AmpC и карбапенемаз. Распространенность этих β-лактамаз увеличивается во всем мире, включая европейские страны. Рост количества резистентных микроорганизмов и связанное с ними влияние на смертность во всем мире составляет острую необходимость как в дополнительных терапевтических вариантах, так и в усилении контроля над применением антимикробных препаратов. Клиническую эффективность в отношении этих энтеробактерий могут сохранять ингибитор-защищенные β-лактамы, однако наиболее надежным режимом антибактериальной терапии считают применение карбапенемов, что способствовало их значительному увеличению потребления во всем мире и может быть частично связано с последующим распространением устойчивости к карбапенемам. Одним из способов преодоления резистентности, обусловленной продукцией β-лактамаз, является использование комбинаций β-лактамных антибиотиков с ингибиторами β-лактамаз. Появление новых ингибиторов β-лактамаз, в частности авибактама, активного против нескольких групп ферментов, не чувствительных к действию «классических» ингибиторов, представляет собой существенное достижение антимикробной терапии. Целью исследования явились определение возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами и оценка эффективности стартовых режимов антибактериальной терапии, используемых в условиях гематологического стационара.

Ключевые слова: острый лейкоз, инфекция кровотока, энтеробактерии, грамотрицательные инфекции, БЛРС, карбапенемы.

Abstract

One of the important mechanisms of enterobacterial resistance is the production of extended spectrum β -lactamases (ESBL), AmpC cephalosporinases, and carbapenemases. The prevalence of these β -lactamases is increasing throughout the world, including European countries. The increase of the number of resistant microorganisms and the associated impact on mortality worldwide is an urgent need for both additional therapeutic options and increased control over the use of antimicrobial drugs. Inhibitor-protected β -lactams may retain clinical efficacy against these enterobacteria, but carbapenems are believed to be the most reliable antibiotic regimen, which has contributed to a significant increase of carbapenem consumption worldwide and may be partly related to the subsequent spread of carbapenem resistance. One of the ways to overcome the resistance caused by the production of β -lactamases is the use of combinations of β -lactam antibiotics with β -lactamase inhibitors. The emergence of new inhibitors of β -lactamases, in particular avibactam, which is active against several groups of enzymes that are not sensitive to the action of "classical" inhibitors, represents a significant achievement in antimicrobial therapy. The aim of the study was to determine the causative agents of bloodstream infections in patients with acute leukemia and to evaluate the effectiveness of antibiotic therapy regimens used in a hematological hospital.

Keywords: acute leukemia, bloodstream infection, enterobacteria, gram-negative infections, ESBL, carbapenems.

■ ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость грамположительных бактерий в целом стабильна за последнее десятилетие в Европе, тогда как устойчивость к антибиотикам грамотрицательных бактерий имеет тенденцию к увеличению в европейских странах. Одним из важных механизмов устойчивости энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), цефалоспориноаз AmpC и карбапенемаз. Распространенность этих β -лактамаз увеличивается во всем мире, включая европейские страны [1].

Повышение устойчивости к β -лактамным антибиотикам закономерно ограничивает их применение. Рост количества резистентных микроорганизмов и связанное с ними влияние на смертность во всем мире составляет острую необходимость как в дополнительных терапевтических вариантах, так и в усилении контроля над применением антимикробных препаратов.

В соответствии с классификацией Ambler, выделяют 4 молекулярных класса β -лактамаз: сериновые (A, C, D) и металло-бета-лактамазы (МБЛ), имеющие атом цинка в активном центре (B). Ферменты типа AmpC (молекулярный класс C), характерные для энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa*, демонстрируют преимущественно гидролиз цефалоспоринов. Класс A представлен рядом ферментов различного субстратного профиля, включая БЛРС, обуславливающие устойчивость энтеробактерий ко всем бета-лактамным антибиотикам, кроме карбапенемов, а также карбапенемазы KPC и GES, встречающиеся у энтеробактерий и *P. aeruginosa*. Класс D включает карбапенемазы типа OXA, характерные для представителей порядка Enterobacterales

и ацинетобактера. МБЛ (IMP, VIM, NDM) встречаются преимущественно у *P. aeruginosa* и энтеробактерий, имеют широкий спектр гидролитической активности, включая карбапенемы, но они неактивны в отношении монобактамов [2].

БЛРС локализуются на плаزمидах и разрушают большинство β -лактамов антибиотиков – пенициллины, цефалоспорины всех поколений и азтреонам. Кроме того, микроорганизмы, продуцирующие БЛРС, часто устойчивы к другим классам антибиотиков, включая аминогликозиды и фторхинолоны. Благодаря плазмидной локализации генов распространение БЛРС среди возбудителей инфекционных болезней человека, прежде всего нозокомиальных, приняло угрожающий характер. В связи с плазмидной локализацией эти ферменты могут легко передаваться другим энтеробактериям, что объясняет госпитальные вспышки инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями. Клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибитор-защищенные β -лактамы, однако наиболее надежным режимом антибактериальной терапии считают применение карбапенемов.

Хромосомные β -лактамазы класса C (AmpC) кодируются геном, локализующимся в хромосомах, поэтому они в отличие от плазмидных БЛРС обычно не передаются другим энтеробактериям. Хромосомные β -лактамазы гидролизуют все цефалоспорины (кроме цефепима). Ингибиторы β -лактамаз не активны в отношении этих ферментов, поэтому защищенные препараты не имеют преимуществ. Наиболее надежными антибактериальными средствами в отношении энтеробактерий, продуцирующих AmpC β -лактамазы, являются карбапенемы и цефепим. Чувствительность к фторхинолонам вариабельная.

Карбапенемазы группы A (в основном KPC) проявляют невысокий уровень устойчивости к карбапенемам – значения МПК обычно находятся в диапазоне чувствительности 2–4 мкг/мл.

Назначение карбапенемов в больших дозах (4–6 г/сут) позволяет достичь эрадикации энтеробактерий с повышенными МПК (4–8 мкг/мл). Более того, эрадикация штаммов с более высокими МПК (16–32 мкг/мл) может быть достигнута при применении максимальных доз карбапенемов в виде продленных 3-часовых инфузий.

Кроме того, KPC-карбапенемазы чувствительны к ингибиторам β -лактамаз, т. е. добавление ингибитора β -лактамаз к карбапенему сопровождается снижением МПК и повышает вероятность достижения клинического эффекта [3].

Карбапенемы традиционно считались препаратами выбора при инфекциях, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС и AmpC, поскольку на них не действуют эти механизмы устойчивости. Кроме того, в случае БЛРС-продуцентов они были связаны с более низкой частотой неудач, чем при применении других препаратов, в основном цефалоспоринов и фторхинолонов. Метаанализ, включавший 21 наблюдательное исследование инфекций кровотока, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями до января 2012 г., показал, что показатели смертности среди пациентов, получавших эмпирическую или окончательную терапию карбапенемами, были ниже, чем у пациентов, получавших цефалоспорины, фторхинолоны или аминогликозиды;

различия не были значительными для комбинаций β -лактамов / ингибиторов β -лактамазы [4].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что карбапенемы являются препаратами выбора для лечения этих инфекций. Тем не менее это предположение, вероятно, способствовало значительному увеличению потребления карбапенемов во всем мире, что может быть частично связано с последующим распространением устойчивости к карбапенемам. Поэтому важно внимательнее присмотреться к потенциальным альтернативным антимикробным лекарственным средствам.

Наиболее частым представителем семейства Enterobacteriaceae, продуцирующим карбапенемазу, до сих пор является *K. pneumoniae*, вызывающая инфекции, преимущественно определяемые как инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Варианты лечения этих инфекций очень ограничены. Наиболее часто применяемыми активными противомикробными препаратами до сих пор были препараты «второго ряда», включая полимиксины, тигециклин, фосфомицин, а иногда и аминогликозиды. Новые ингибиторы β -лактамазы, авибактам и ваборбактам, ингибируют KPC (авибактам также ингибирует OXA-48), но не MBL. Следует отметить, что многие продуценты карбапенемазы также совместно продуцируют БЛРС, и влияние продукции обоих ферментов по лечению не установлено [5].

Одним из способов преодоления резистентности, обусловленной продукцией β -лактамазы, является использование комбинаций β -лактамовых антибиотиков с ингибиторами β -лактамазы. Однако широко используемые в настоящее время ингибиторы β -лактамазы (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам) изначально были активны только в отношении сериновых β -лактамаз класса A, а на ферменты классов B, C и D эти ингибиторы не действуют. Кроме того, среди β -лактамаз класса A в процессе эволюции появились варианты, резистентные к действию ингибиторов или даже способные гидролизовать молекулы ингибиторов. Таким образом, в настоящее время перечисленные «классические» ингибиторы β -лактамазы уже неэффективны против большинства β -лактамаз, продуцируемых полирезистентными грамотрицательными бактериями и представляющих серьезную проблему для клинической практики. Поэтому появление новых ингибиторов β -лактамазы, в частности авибактама, активного против нескольких групп ферментов, не чувствительных к действию «классических» ингибиторов, представляет собой существенное достижение антимикробной терапии [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами и оценка эффективности стартовых режимов антибактериальной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 51 эпизод инфекции кровотока, подтвержденный бактериологическим исследованием крови, у пациентов с острыми лейкозами: 90,2% пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 9,8% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Пациенты проходили лечение на базе гематологического отделения № 3

Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии с января 2020 по ноябрь 2020 г. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 21 до 71 года, 47,1% составляли мужчины, 52,9% – женщины. Медиана возраста составляла 43,5 года. В качестве специфической терапии острого лейкоза у пациентов использовали следующие схемы цитостатической терапии: «7+3» с эскалированными и стандартными дозами антрациклинов, HiDAC, FLAG-Ida, CLAG-M, Aza-Ida-AraC, гипометилирующие агенты (децитабин) для пациентов с ОМЛ, (R-)Hyper-CVAD/HMA, R-DA-EPOCH, протокол лечения CD20+–позитивных В-клеточных ОЛЛ, FLAG-Ida для пациентов с ОЛЛ. У всех пациентов на момент развития инфекционных осложнений был зафиксирован миелотоксический агранулоцитоз. На момент исследования большинство пациентов (49,0%) находились в клинико-гематологической ремиссии, 21,6% пациентов находились в первой атаке острого лейкоза, у 25,5% был рецидив и у 3,9% наблюдалось прогрессирование острого лейкоза.

Детекция возбудителей инфекций кровотока осуществлялась при помощи автоматических бактериологических анализаторов серии BacT/ALERT (BioMérieux, Франция). Идентификация микроорганизмов, чувствительность к антимикробным препаратам и подтверждение продукции БЛРС осуществлялись на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMérieux, Франция).

В работе проспективно и на основании доступной медицинской документации регистрировались следующие данные: диагноз заболевания, возраст пациента на момент госпитализации, схема химиотерапевтического лечения, день развития инфекции от окончания полихимиотерапии, абсолютное число нейтрофилов периферической крови, схема антибактериальной терапии, результаты микробиологических исследований крови, исход лечения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами были отмечены следующие возбудители: *Klebsiella pneumoniae* (35,3%), *Escherichia coli* (37,3%), *Acinetobacter baumannii* (5,9%), *Enterobacter cloacae* (3,9%), *Enterococcus faecalis* (3,9%), метициллин-резистентные *Staphylococcus spp.* (13,7%). Чувствительность к антибактериальным препаратам представлена на рис. 1.

За период исследования по результатам бактериологического исследования крови было выделено 37 штаммов *E. coli* и *Kl. pneumoniae*.

Инфекция кровотока, вызванная *E. coli*, была выявлена в 19 случаях (37,3%), при этом продукция БЛРС была выявлена у 52,6% штаммов *E. coli*. Чувствительность выделенных штаммов представлена на рис. 2. В качестве эмпирической антибактериальной терапии использовалась комбинация цефалоспорины IV поколения (цефепим) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 47,4% случаев и комбинация карбапенема (меропенем) с аминогликозидом III поколения (амикацин) в 52,6% случаев, при этом проводимую эмпирическую антибактериальную терапию можно было расценивать как рациональную в 73,7% случаев, в 26,3% случаев требовалась эскалация. Использование цефалоспорины IV поколения (цефепим) в схеме эмпирической терапии показало себя

Рис. 1. Чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей инфекций кровотока (S – чувствительный, R – устойчивый, I – промежуточная чувствительность)

Fig. 1. Sensitivity of the pathogens of bloodstream infections to antibacterial drugs (S – sensitive, R – resistant, I – intermediate sensitivity)

Рис. 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов E. coli (S – чувствительный, R – устойчивый, I – промежуточная чувствительность)

Fig. 2. Antibacterial sensitivity of E. coli (S – sensitive, R – resistant, I – intermediate sensitivity)

неэффективным в 44,4% случаев. У всех пациентов с инфекцией кровотока, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами *E. coli*, госпитализация являлась повторной в течение последних 3 месяцев. В 94,7% случаев в исходе терапии наблюдалась стабилизация состояния пациента в результате проводимой терапии, в 5,3% случаев зарегистрирован летальный исход.

Инфекция кровотока, вызванная *Kl. pneumoniae*, была выявлена в 18 случаях (35,3%), при этом резистентность к карбапенемам (меропенем) была зарегистрирована у 50% штаммов *Kl. pneumoniae* (рис. 3).

У 77,7% пациентов с инфекцией кровотока, вызванной карбапенем-резистентными штаммами, и у всех пациентов с инфекцией кровотока, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами *Kl. pneumoniae*, госпитализация являлась повторной в течение последних 3 месяцев.

Доля штаммов *Kl. pneumoniae*, БЛРС-продуцирующих, составила 44,4%, при этом доля штаммов энтеробактерий, чувствительных к цефалоспорином расширенного спектра и карбапенемам, составила 11,1%.

В 77,8% случаев в исходе терапии наблюдалась стабилизация состояния пациента в результате проводимой терапии, в 22,2% случаев зарегистрирован летальный исход. Все случаи летального исхода зафиксированы у пациентов с инфекцией кровотока, вызванной карбапенем-резистентными штаммами *Kl. pneumoniae*.

Рис. 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Kl. Pneumoniae* (S – чувствительный, R – устойчивый, I – промежуточная чувствительность)

Fig. 3. Antibacterial sensitivity of *Kl. Pneumoniae* (S – sensitive, R – resistant, I – intermediate sensitivity)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частыми возбудителями инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза являются грамотрицательные бактерии *E. coli* и *Kl. pneumoniae*.

Более половины выделенных штаммов *E. coli* оказались продуцентами БЛРС, в связи с чем назначение схем эмпирической антибактериальной терапии, включающей цефалоспорины III поколения (цефепим), показало себя неэффективным в 44,4% случаев, что повышает востребованность в использовании карбапенемов.

Устойчивость к карбапенемам (меропенем) была зарегистрирована у 50% штаммов *Kl. pneumoniae*, что указывает на высокую распространенность карбапенем-резистентных штаммов в гематологическом стационаре, а также на невысокую эффективность эмпирической антибактериальной терапии, включающей как цефалоспорины, так и карбапенемы.

Целесообразно рассмотреть схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии, включающие комбинации β-лактамов антибиотиков с новыми ингибиторами β-лактамаз (цефтазидим/авибактам) у пациентов с инфекциями кровотока в гематологическом стационаре, учитывая высокую распространенность полирезистентных грамотрицательных энтеробактерий, что позволит исключить этап назначения незащищенных цефалоспоринов и сократить использование карбапенемов.

Для определения конкретных механизмов устойчивости энтеробактерий к антибиотикам целесообразно в отдельных случаях использование молекулярно-генетических методов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sepp E., Andreson R., Balode A., Bilozor A., Brauer A., Egorova S., et al. (2019). Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Front. Microbiol.* vol. 10: 2465.
2. Popov D.A. (2019). Comparative review of the modern methods for carbapenemases detection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 21, no 2, pp. 125–133.
3. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. (2011) Rationale for antibacterial therapy of nosocomial infections caused by multidrug-resistant microorganisms. *Clinical pharmacology and therapy*, vol. 20, no 2, pp. 1–10.
4. Vardakas K.Z., Tansarli G.S., Rafailidis P.I., Falagas M.E. (2012) Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.*, vol. 67, pp. 2793–2803.
5. Jesús Rodríguez-Baño, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Isabel Machuca, Alvaro Pascual (2019) Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 25, no 8, pp. 932–942.
6. Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. (2018) Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 20, no 1, pp. 24–34.

Подана/Submitted: 21.04.2021

Принята/Accepted: 12.05.2021

Контакты/Contacts: gemotol@mail.ru