

УДК 616.9-022

DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161643

Пилипенко М.М., Овсієнко Т.В., Бондар М.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Поєднання карбапенемрезистентності та колістинрезистентності збудників тяжких грамнегативних нозокоміальних інфекцій: перші ознаки настання постантибіотичної ери

Резюме. В статті окреслено сучасну ситуацію з поліантибіотикорезистентністю, що виникає у тяжких хворих в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ), у світі і в Україні, наголошено на відмінностях усвідомлення цієї проблеми. Акцентовано увагу на поширеності карбапенемрезистентності і виникненні колістинрезистентності «проблемних» грамнегативних збудників нозокоміальних інфекцій, таких як *P.aeruginosa* та *K.pneumoniae*. Саме *P.aeruginosa* донедавна вважалась найбільш небезпечним (найпоширенішим і найбільш резистентним) збудником, тоді як на сьогодні на провідні позиції виходить саме *K.pneumoniae*. В статті наведено основні механізми резистентності цих збудників за фенотиповими проявами, а також підкреслені перспективи молекулярно-генетичного визначення механізмів резистентності «проблемного» збудника і відслідковування того, щоб він не поширювався. В роботі наведені також власні дані, які свідчать, що поширеність карбапенемрезистентних штамів у ВІТ неухильно зростає. Окреслено основні напрямки та шляхи запобігання антибіотикорезистентності і подолання її, які довели свою ефективність в розвинених країнах, а також зазначені проблеми та перспективи у цьому напрямку у ВІТ в Україні.

Ключові слова: антибіотикорезистентність; карбапенемрезистентність; колістинрезистентність; *P.aeruginosa*; *K.pneumoniae*; епідконтроль нагляду за використанням антибіотиків; огляд

Вступ

У розвинених країнах проблема поліантибіотикорезистентності (multi drug resistance — MDR) збудників нозокоміальних інфекцій (НІ) зараз наскільки гостра, що її обговорюють на рівні не тільки керівництва систем охорони здоров'я, але і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та урядів країн. Так, пошук за ключовими словами Antimicrobial resistance на сайті Європейської комісії <http://ec.europa.eu> за 2016 рік видавав менше 100 повідомлень та публікацій, а у 2018 р. — вже понад 1000. Все це свідчить, що проблеми з антибіотикорезистентністю досягли рівня глобальної загрози, і цьому присвячений перший підрозділ даної публікації. В Україні ця проблема, імовірно, ще більша, проте вона, на жаль, все ще не привернула до себе достатньої уваги. Без цього сподіватися на ефективне запобігання й подолання антибіотикорезистент-

ності не доводиться. Тому в трьох наступних підрозділах нашої публікації наведено найбільш ефективні шляхи подолання цієї проблеми, що довели свою ефективність в розвинених країнах, а також труднощі і перспективи їх впровадження в Україні.

І. Глобальні проблеми з антибіотикорезистентністю

Перші випадки панрезистентності (pandrug resistance — PDR) грамнегативних збудників НІ. Вже на початку ХХІ століття почали зустрічатися панрезистентні грамнегативні збудники НІ, і з кожним роком вони набували поширеності. Наприклад, в Індії, Шрі-Ланці та Таїланді серед клінічних інфекцій, викликаних *S.aureus* останніми роками, від 50 до 85 % становлять метицилінрезистентні штамми — MRSA [1]. Серед MRSA дедалі більше виявляється і ванкоміцин- та лінезолідрезистентність.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Пилипенко Максим Миколайович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: maxpyl@yahoo.com; контактний тел.: +38 (050) 913-33-97.

For correspondence: Maksym Pylypenko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: maxpyl@yahoo.com; contact phone: +38 (050) 913-33-97.

Щоправда на сьогодні в розвинених країнах за рахунок санітарно-гігієнічних і протиепідемічних заходів поширеність MRSA вдалося призупинити, і частота його виявлення навіть постійно зменшується. З іншого боку, для боротьби з грамнегативними збудниками НІ в арсеналі лікарів вже багато років є такі потужні групи препаратів, як карбапенеми та поліміксини. Крім того, кожні десять років з'являвся новий клас антибіотиків, тому про проблему панрезистентності грамнегативних збудників НІ донедавна не згадували. За даними Центру з контролю захворювань (CDC), випадки зараження грамнегативними супербактеріями в розвинених країнах до 2016 р. були досить рідкісні, і кожен випадок пандрагрезистентності широко висвітлювався як у науковій літературі, так і в пресі. Проте такі випадки все частішають, і якщо не докладати зусиль для запобігання їм, то в майбутньому вони будуть досить поширеними.

За повідомленням CDC, у вересні 2016 р. в штаті Невада в результаті зараження супербактерією, стійкою до всіх відомих в США антибіотиків, від тривалого сепсису померла 70-річна жінка. У серпні 2015 року вона повернулася в США після тривалого перебування в Індії, де була кілька разів госпіталізована і отримувала антибіотикотерапію. Результати обстеження показали, що жінка була заражена карбапенемрезистентною ентеробактерією (CRE) — супербактерією *K.pneumoniae*. Під час лікування вона продемонструвала стійкість до антибіотиків 26 видів, тобто властивості PDR. Дана проблема є актуальною для всього світу, тому це повідомлення набуло такого розголосу, що з'явилося навіть на деяких російськомовних сайтах. Останніми роками ситуація з карбапенемрезистентною грамнегативною флорою в країнах, що розвиваються, продовжувала погіршуватись і в 2018 р. вже набула загрозливих масштабів. Так, за даними мікробіологічного моніторингу, у відносно сприятливих госпіталах Південно-Африканської Республіки частота висівання бета-лактамаз розширеного спектра (БЛРС) в мікробіологічних посівах, взятих під час виписки хворих, досягала 57 % [2]. Тому багато авторів вважають саме 2016 р. переломним в початку постантибіотичної ери, і видається, що з кожним роком вона буде все відчутнішою і швидко пошириться на більшість великих стаціонарів країн, що розвиваються, а згодом і на лікарні в розвинених країнах.

У відомій і широко цитованій доповіді, підготовленій на замовлення британського уряду, прогнозується тривожна ситуація: до 2050 року у світі щороку від інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними збудниками, будуть помирати понад 10 млн людей [3]. Це більше, ніж кількість смертей від онкозахворювань на сьогодні. Основна причина антибіотикорезистентності — необґрунтоване і неадекватне використання антибіотиків (особливо широкого спектра дії) в медицині та сільському господарстві. Це призвело до суттєвого зниження

ефективності тих антибіотиків, які ще недавно вважалися найбільш потужними.

Карбапенемрезистентні грамнегативні збудники — вагома проблема інтенсивної терапії (ІТ). Останнім часом усе більше наукових публікацій присвячено проблемам карбапенемрезистентності саме в галузі ІТ, де карбапенеми використовують найбільш широко. Карбапенеми, що донедавна вважали «срібною кулею» для грамнегативних бактерій, тепер втрачають свою силу перед карбапенемрезистентними ентеробактеріями [4]. Поширення клональних груп полірезистентних мікроорганізмів з роду *Enterobacteriaceae* і частий горизонтальний перенос між ними плазмід, що експресують карбапенемазу, викликають невпинне підвищення стійкості до карбапенемів. Загально визнано, що проблема карбапенемрезистентності грамнегативних бактерій значно гостріша в країнах із середнім і низьким рівнем доходу на душу населення, ніж в розвинених країнах [5, 6]. Так, останніми роками поширеність штамів *E.coli* і *K.pneumoniae*, що продукують Нью-Делі метало-бета-лактамази серед нозокоміальних інфекцій, досягає 5–8 %, що становить суттєву загрозу глобальної поширеності цих штамів.

Визначення механізмів карбапенемрезистентності. Існує надзвичайно багато (на сьогодні виділяють принаймні декілька тисяч генетичних варіантів) механізмів антибіотикорезистентності взагалі і резистентності до карбапенемів зокрема. Основними механізмами резистентності до карбапенемів є:

- розщеплення бета-лактамазами;
- генетична модифікація цілей, на які діють карбапенеми (видозмінення мембранних протеїнів, з якими могли б взаємодіяти карбапенеми);
- непроникнення карбапенему в клітину через модифікацію поринів D, через які зазвичай карбапенеми потрапляють в цитоплазму бактерії (частіше для іміпенему, рідше — для меропенему);
- активація ефлюкських систем, які можуть виводити антибіотики (передусім ертапенем, нерідко — меропенем, рідше — іміпенем).

Зокрема у *P.aeruginosa* можуть бути задіяні всі згадані варіанти резистентності [7], тоді як для *K.pneumoniae* характерна передусім продукція різних класів і підкласів β-лактамаз. Крім того, у *P.aeruginosa* існує природна резистентність до цілої низки антибіотиків, зокрема до ертапенему, внаслідок того, що він має найбільшу серед карбапенемів молекулу і складно проникає через мембрану бактерії. Ефлюкські системи *P.aeruginosa* можуть активніше виводити аміноглікозиди, антисиньогнійні пеніциліни, фторхінолони, меропенем, тоді як до цефтазидиму та іміпенему вони менш активні [8]. Проте антибіотикорезистентність — це лише один із засобів у стратегії виживання *P.aeruginosa*. За сприятливих умов бактерії підвищують метаболізм і проявляють стратегії підвищеної вірулентності, які дають змогу пригнічувати імунітет, проникати далі в тканини і розмножуватися. За будь-яких несприятливих умов бактерії здатні до значного зниження метабо-

лізму і тривалої персистенції, а також формування так званих біоплівки, коли значна частина бактерій об'єднується в колонію і покривається плівкою, яка їх захищає від імунікомпетентних клітин, антибіотиків, антисептиків. Нещодавно виявлено, що дії бактерій можуть бути навіть узгодженими, вони мають властивість до спільної дії через відчуття кворуму (quorum sensing) за рахунок нуклеотидної системи передачі інформації (сигналізації) між сусідніми особинами *P.aeruginosa* [7]. Це вказує передусім на те, що для успішної боротьби з тяжкими НІ лікар повинен володіти якомога більшим арсеналом наукових знань та здатністю до аналітичного мислення й інтерпретації клінічної симптоматики та лабораторних (передусім мікробіологічних) даних. Сучасна антибіотикотерапія тяжких НІ повинна враховувати ймовірні механізми антибіотикорезистентності, і для грамнегативних бактерій це передусім передбачення активності певних β-лактамаз та визначення стратегії подолання цієї проблеми.

Основні типи β-лактамаз. На сьогодні описано більше 200 ферментів, які розщепляють β-лактами [9], і за структурою первинної амінокислотної послідовності β-лактамази поділяють на чотири молекулярних класи — А, В, С і D. Ферменти (β-лактамази) класів А, С і D є гідролазами серинового типу, ферменти класу В є металовмісними гідролазами, в активному центрі яких містяться один або два атоми цинку. Найбільш поширеними і клінічно важливими представниками кожного класу β-лактамаз є:

— клас А — хромосомні, так звані клебсієльні карбапенемази (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* — КРС), які виявлені також у інших представників роду *Enterobacteriaceae*, а також у *P.aeruginosa*;

— клас А — плазмідні бета-лактамази розширеного спектра; БЛРС розщеплюють пеніциліни та цефалоспорини, але не діють на карбапенеми; БЛРС чутливі до традиційних інгібіторів серинових β-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам);

— клас В — хромосомні метало-β-лактамази — гідролізують карбапенеми і більшість інших β-лактамних антибіотиків; в активному центрі молекули замість серину вони містять двовалентний атом цинку (Zn^{++}), тому не чутливі ні до традиційних інгібіторів серинових β-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам), ні до нових, таких як авібактам. Найбільш поширеними є типи VIM (*Verona IMipenemase*) та NDM-1 (*New Delhi Metallo-beta-lactamase-1*);

— клас С — хромосомні, не чутливі до традиційних інгібіторів; Amp-C присутня в родині ентеробактерій, але не характерна для *P.aeruginosa*;

— клас D — плазмідні, присутні у грамнегативних бактерій (часто у *A.baumannii*, рідше — у *P.aeruginosa*) — гідролізують переважно більшість β-лактамних антибіотиків; у більшості випадків не чутливі до традиційних інгібіторів і мають варіабельну чутливість до нових (авібактаму та релабактаму); найбільш поширеними і клінічно важливими

в даний час є окремі ОХА-ферменти; серед полірезистентних штамів *K.pneumoniae* найбільшу поширеність отримали β-лактамази ОХА-48.

З усього різноманіття β-лактамаз найбільшу загрозу являють карбапенемази, оскільки вони мають високу каталітичну активність і широким спектром субстратної специфічності, включаючи практично всі класи β-лактамних антибіотиків. Значна їх частина не чутлива до основних інгібіторів β-лактамаз, що використовуються в сучасній медицині. Набуття генів карбапенемаз є одним з основних факторів формування клонів полі- та панрезистентних мікроорганізмів, які здатні швидко поширюватися на великих географічних територіях і викликати серйозні інфекції, що тяжко піддаються терапії. Виявлення і простеження цього механізму резистентності важливо не тільки для призначення оптимальної етіотропної терапії пацієнту, але і для епідеміологічного контролю поширення резистентних штамів і розробки заходів інфекційного контролю [10]. Найбільш простим і швидким методом визначення карбапенемаз є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), під час якої виявляють наявність специфічних карбапенемаз-кодуючих генів. Для більш точного визначення типів резистентності використовують молекулярно-генетичні методи (наприклад, мультилокусне типування). Незважаючи на тривалість та високу вартість процедури в розвинених країнах, їх все частіше застосовують в клінічній практиці. Це роблять не тільки для того, щоб визначитися з вибором ефективного антибіотика, але і для підтвердження перехресного зараження пацієнтів. У таких випадках шукають вірогідні причини зараження хворого від інших хворих, які перебувають поряд, та наполегливо працюють над усуненням цих причин.

В майбутньому необхідна розробка та ширше впровадження в клінічну практику швидких діагностичних інструментів, включаючи фенотипові методи, тести на основі ПЛР, мас-спектрометрію, виділення ДНК, а також визначення нуклеотидної послідовності генів. Це дозволить раніше ідентифікувати «проблемні» мікроорганізми і точніше визначати характер резистентності, а також проводити емпіричну терапію антибіотиками більш вузького спектра, що запобігатиме подальшому розвитку резистентності [11].

Клінічна інтерпретація фенотипів карбапенем-резистентності. В Україні, на жаль, не доступне молекулярно-генетичне визначення конкретних механізмів резистентності у проблемних збудників, а тим більше визначення послідовності ДНК ще не скоро буде впроваджено в клінічну практику. Тому ми повинні користуватися тим досвідом фенотипового визначення механізмів резистентності, яким діляться колеги з провідних наукових центрів в своїх публікаціях і презентаціях. Зокрема на Європейському конгресі анестезіологів в 2015 р. проф. G. Roulaou навела кілька яскравих клінічних прикладів, коли за фенотипом (патерном чутливос-

ті/резистентності) можна визначити імовірний тип карбапенемрезистентності (The right antibiotic-quiz, Garyphallia Poulakou, www.esicm-old.org/elives2016/public/52/webcasts/103#52 — доступна для членів Європейської асоціації). Зокрема, якщо *P.aeruginosa* резистентна до імipенему, але чутлива до цефтазидиму, піперациліну-тазобактаму, гентаміцину і ципрофлоксацину, то імовірним механізмом резистентності є порин D. Щоправда, цей механізм резистентності зустрічається нечасто. Наявність БЛРС — бета-лактамаз широкого спектра супроводжується резистентністю не тільки до бета-лактамів (імipенему/меропенему, піперациліну-тазобактаму та цефтазидиму), але і до фторхінолонів (ципрофлоксацину). При інфекціях, викликаних *K.pneumoniae* чи *P.aeruginosa*, наявність резистентності до меропенему, інших антисиньогнійних β-лактамів, фторхінолонів та азтреонаму із збереженням чутливості до гентаміцину, тайгецикліну та колістину з великою імовірністю свідчить про наявність КРС.

Неточності і помилки в результатах мікробіологічного дослідження. Як у даних мікробіологічних досліджень (антибіотикограма, яка надходить з м/б лабораторії), так і в презентаціях, що роблять клініцисти чи клінічні лаборанти, які узагальнюють ці результати, іноді спостерігаються неточності чи помилки. Нерідко доводиться відмічати випадки, коли чутливість мікроорганізмів до певних антибіотиків суттєво відрізняється від очікуваної, тобто демонструються результати, коли збудник несподівано чутливий до певного антибіотика. Це може бути як при недотриманні техніки виконання досліджень, так і внаслідок помилок при виписці результатів чи внесенні їх до підсумкових таблиць. Серед очевидних неточностей можна виділити такі:

- чутливість нозокоміальних штамів *P.aeruginosa* до антибіотиків, до яких є природна резистентність, — макролідів, цефтріаксону, ертапенему;
- чутливість будь-яких грампозитивних збудників до колістину;
- чутливість будь-яких грамнегативних збудників до ванкоміцину та лінезоліду.

За наявності таких чи подібних результатів клініцист повинен встановити причину появи неочікуваних результатів і не допустити призначення неадекватного антибіотика.

Найновіша загроза — колістинрезистентні грамнегативні збудники. У карбапенемрезистентних збудників з роду *Enterobacteriaceae* за клінічної неефективності початкового лікування препаратом вибору вважають антибіотик резерву колістин (поліміксин Е). Цей антибіотик високоефективний лише щодо грамнегативних бактерій, а на грампозитивні не діє. До того ж він має високу нефротоксичність, і це на багато десятиліть відкинуло його в препарати глибокого резерву. Протягом останнього десятиліття у зв'язку з появою та поширенням карбапенемрезистентних штамів інтерес до колістину відновився, незважаючи на численні побічні ефекти і небажані явища, пов'язані з його введенням. Його навіть

вважали останнім потужним бар'єром в боротьбі з НІ, оскільки до нього навіть при тривалому застосуванні практично не розвивалась резистентність [9]. Але в листопаді 2015 р. в Китаї у домашніх тварин, в раціон яких входили антибіотики, вперше було виділено бактерії, що містять ген *mcr-1*, який кодує резистентність до колістину. У липні 2016 р. бельгійські вчені виділили новий ген *mcr-2*, а у червні 2017 р. в США описали і *mcr-3*. На превеликий жаль, цей ген виявлено в плазмідах, які можуть передаватися від однієї бактерії до іншої, і термін «*mcr*» якраз і означає *plasmid-mediated colistin resistance*, тобто плазмід-опосередкована резистентність до колістину. Поширеність цих бактерій, які несуть ці гени, зростає катастрофічно, і якщо на початку 2016 р. за межами Китаю такі бактерії в поодиноких випадках були виявлені в Данії і Великій Британії, то до липня 2016 р. вони вже виявлялися в 32 країнах. На 1 листопада 2018 р., за даними офіційного сайту, вони виявлені майже в половині штатів в США (<https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats/tracking/mcr.html>). Якщо спочатку бактерії, що несуть ген *mcr*, виявлялися переважно у тварин, то зараз більшість ізолятів виділяють у людей у багатьох країнах світу.

Механізми формування антибіотикорезистентності. При експозиції субінгібіторних концентрацій до більшості антибіотиків, включаючи карбапенем, резистентність може формуватися дуже швидко, і це підтверджується численними експериментами *in vitro* [12]. Відомо, що формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів у всіх випадках зумовлене генетично: набуттям нової генетичної інформації або зміною рівня експресії власних генів. Мікроорганізми здатні передавати генетичну інформацію стійкості до антибіотиків шляхом горизонтальної передачі генів (під час безпосереднього контакту однієї бактерії з іншою). Передача цієї генетичної інформації може здійснюватися за допомогою плазмід — невеликих дволанцюгових кільцеподібних молекул ДНК, що існують у бактеріальній клітині окремо від хромосом і здатні передавати генетичну інформацію. Стійкість до конкретного антибіотика визначають так звані R-плазміди (від англ. *resistance*).

II. Запобігання антибіотикорезистентності й подолання її

Вирішенню цього глобального завдання можуть сприяти запобігання перенесенню антибіотикорезистентних збудників між пацієнтами та раціональна антибіотикотерапія [9]. У свою чергу, раціональна антибіотикотерапія базується на впровадженні міжнародно визнаних принципів керування/нагляду за використанням антибіотиків (Antibiotic Stewardship), а також визначенні та моніторингу поширеності «проблемних» штамів та динаміки їх чутливості до антибіотиків у кожному окремому стаціонарі і навіть відділенні.

Запобігання перенесенню антибіотикорезистентних збудників між пацієнтами ВІТ. На рівні держави вирішенню цієї проблеми сприятимуть розробка та впровадження загальнонаціональних стандартів, що будуть аргументувати:

- доцільність зменшення навантаження на медсестру ВІТ аж до лікування одного тяжкого хворого у ВІТ однією медсестрою;

- запровадження в лікарнях клінічних протоколів і так званих стандартних операційних процедур (СОП), у яких детально розписані функціональні обов'язки персоналу і налагодження системи контролю якості за їх виконанням;

- запровадження клінічного аудиту як ключового і найбільш ефективного методу контролю виконання загальнонаціональних програм, а також локальних клінічних протоколів і СОП.

На рівні лікарні запобігання поширеності антибіотикорезистентних збудників передусім досягають за рахунок впровадження цілої низки заходів (bundles):

- лікування одного тяжкого хворого у ВІТ, в якого наявні або ймовірні антибіотикорезистентні збудники, однією медсестрою (в нашій країні це практично недоступно);

- ретельне застосування заходів асептики/антисептики (регулярна зміна рукавичок, якісне миття рук, застосування спиртових антисептиків та ін.);

- обмеження застосування діагностичних засобів (манжетки тонометрів, датчики пульсоксиметрів, фонендоскопи, манометри для визначення тиску в манжетці ЕТТ та ін.) у різних хворих без їх належної обробки та стерилізації;

- обмеження застосування у різних хворих медичних матеріалів та приладів без їх належної обробки та стерилізації, до яких найчастіше належать: засоби для туалету та бриття, лицьові та ларингеальні маски, фіксатори для масок та засоби для фіксації рук хворих, електровідсмоктувачі та ін.);

- ретельне проведення хворим деконтамінації ротоглотки розчином хлоргексидину, туалету ротової порожнини та інших гігієнічних процедур — миття хворих із застосуванням антисептиків, таких як хлоргексидин та ін.;

- ізоляція хворих з підтвердженими антибіотикорезистентними інфекціями.

Найбільш вагомим засобом успішного впровадження всіх перерахованих процедур є впровадження служби керування/нагляду за використанням антибіотиків, яка незалежна від керівників відділень і підпорядковується безпосередньо керівництву лікарні.

Керування/нагляд за використанням антибіотиків (Antibiotic Stewardship). В Європі та США найбільш ефективним засобом поліпшення ситуації є визначення поширеності антибіотикорезистентності, особливо впровадження в лікарнях програми Antibiotic Stewardship (керування/нагляд за використанням антибіотиків). Ці програми є комплексними і залучають всі ланки, починаючи від

відділення та лікарні і закінчуючи країною, Євросоюзом, а також глобальні програми трансатлантичної співпраці TATFAR та європейсько-азіатської співпраці CESAR.

Впровадження програми керування/нагляду за антибіотиками довело свою ефективність не тільки в провідних клініках розвинених країн, але і в дрібних лікарнях в країнах, що розвиваються. Одним із найбільш яскравих прикладів є досвід 47 лікарень Південно-Африканської Республіки, де впровадження такої програми призвело до значного зменшення споживання антибіотиків, здешевлення лікування і покращення результатів [13].

Ключові елементи програми Antibiotic Stewardship на рівні лікарні полягають:

- 1) у призначенні в лікарні відповідального (лідера), який є спеціалістом як з епідеміології внутрішньолікарняних інфекцій, так і з запобігання їм та використання антибіотиків для їх лікування;

- 2) ефективній співпраці/кооперації лідера програми з клініцистами (передусім лікарями ВІТ та хірургічних відділень), клінічними фармакологами і клінічними епідеміологами, медсестрами, мікробіологами і поліпшенні роботи як кожної служби окремо, так і координації роботи служб;

- 3) призначенні антибіотиків кожному конкретному пацієнту відповідно до локальних протоколів, що впроваджуються на основі національних стандартів та регулярно переглядаються; жорсткий контроль дотримання цих протоколів (чек-листи, звіти, моніторинг, аудит — і на їх основі організаційні рішення); це зводить до мінімуму елемент упевненості та дозволяє суттєво скоротити частоту необґрунтованого застосування антибіотиків;

- 4) впровадженні стандартизованих форм епідконтролю та комплексної форми звітності на рівні клініки і країни в цілому:

- за поширеністю найбільш вагомих нозокоміальних інфекцій (пневмонії, септицемія та сепсис — blood stream infections, інфекції сечовидільної системи, інфекції хірургічних ран та ін.);

- визначення структури збудників, які викликають вказані інфекції, та частоти виявлення серед них антибіотикорезистентності;

- виявлення структури антибіотиків, які застосовуються при лікуванні найбільш тяжких і найбільш поширених нозокоміальних інфекцій та тривалості антибіотикотерапії;

- комплексний аналіз вищеперерахованих пунктів порівняння даних, які подають окремі клініки та країни, оцінка їх якості та валідності, розширений аналіз та перевірка їх відповідності даним з найбільш якісних наукових досліджень.

Контроль поширеності кінцевих точок (Point prevalence). Якщо перші 3 пункти згаданої вище програми в розвинених країнах впроваджуються в клінічну практику вже понад десятиліття, а їх застосування дало неабиякі результати, то 4-й пункт все ще перебуває на етапі розробки та становлення. Саме цьому аспекту присвячене 3-річне досліджен-

ня «Контроль поширеності кінцевих точок з нозокоміальних інфекцій і використання антибіотиків» (Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use). Воно розпочалося у жовтні 2015 р. під егідою Європейського центру з запобігання і контролю захворювань (ECDC) і проходило у 2016–2018 рр. у більше ніж 1000 клінік у всіх країнах ЄС, а також країнах — кандидатах до вступу в ЄС. У кожній клініці заплановано включити не менше ніж 50 хворих. За обсягом вибірки цей проект у галузі інфекційного контролю найбільший і наймасштабніший не тільки у Європі, а й у цілому світі. Відмінними рисами протоколу цього дослідження є його складність та комплексність, висока кількість кінцевих точок, інформація з яких потребує збору та внесення в електронні бази даних, а також необхідність їх кодування за передумовленими абрєвіатурами тощо. Крім того, дані кожного пацієнта(!) потребують валідації (перевірки відповідності первинній документації та формам кодування) спеціально призначеними незалежними (від персоналу клініки) координаторами.

Ще наприкінці 2015 р. в Стокгольмі українська делегація активно брала участь в обговоренні цього протоколу, і Україну було додатково внесено до списку країн — учасниць дослідження. Для лікарень, які могли б виконувати цей протокол, це було б поштовхом до швидкого поліпшення ефективності роботи в галузі контролю нозокоміальних інфекцій та антибіотикорезистентності. Зокрема, учасникам надані відкритий доступ до тренінгів, відповідні матеріали, а також відкритий доступ до електронної системи внесення й обробки даних і, нарешті, до баз даних інших країн та глобальної бази даних. Рішення про участь України в подібних проектах розглядається як аванс та крок назустріч у наших прагненнях до удосконалення системи охорони здоров'я. Тому остаточне включення в міжнародні проекти потребує від України значної підготовки: спеціалістів (клінічних мікробіологів і клінічних епідеміологів, яких в нашій країні практично ніде не готують), проведення пілотних проектів та демонстрації їх результатів, а також готовності виконувати такі складні протоколи (передусім ресурсів). На жаль, дотепер ці аванси так і залишаються на папері і на рівні домовленостей, жодна лікарня участь у згаданому дослідженні чи йому подібних так і не розпочала.

Особливості контролю антибіотикорезистентності у відділенні інтенсивної терапії. Пацієнти, які перебувають у ВІТ, вкрай вразливі до розвитку НІ внаслідок:

- тяжкості стану і зниженого імунітету;
- великої кількості інвазивних процедур і постійних катетерів та інших медичних засобів;
- близькості інших пацієнтів, які вже мають нозокоміальні інфекції.

Частота виникнення НІ у ВІТ в країнах, що розвиваються, приблизно 45–50 випадків на 1000 пацієнто-днів, що приблизно втричі перевищує цей показник в США та інших розвинених країнах [14].

Першим і головним поясненням, що дають автори, які цілеспрямовано аналізують ці відмінності, є значно вище співвідношення пацієнт/медсестра, тобто кількість тяжких пацієнтів, яких лікує 1 медсестра у ВІТ [6]. Так, за положенням (наказ МОЗ № 303, який діяв до 2017 р.) та штатним розкладом одна медсестра повинна лікувати до 3 пацієнтів ВІТ і тривалість чергування, як правило, становить 24 год. В той же час в США та Великій Британії 1 медсестра лікує 1 пацієнта ВІТ протягом не більше ніж 12 год. У більшості європейських країн на одну медсестру припадає 1–2 пацієнти ВІТ в денний час і 2–3 пацієнти — у нічний час, тривалість чергування теж не перевищує 12 год. В Україні на практиці зовсім не рідкісні випадки, коли одна медсестра лікує понад 3 пацієнтів ВІТ протягом цілої доби, що значно знижує ефективність її роботи щодо запобігання перехресному зараженню пацієнтів збудниками НІ.

Ключовим пунктом ефективності запобігання перехресному зараженню пацієнтів збудниками НІ є дотримання ефективної гігієни рук, тобто комплаєнс з встановленими вимогами до процедур миття та обробки рук. Покращити ефективність виконання медсестрами ВІТ цих процедур (комплаєнсу) дозволяє впровадження простих, детальних і стандартизованих розробок ВООЗ з гігієни рук [15].

Іншою причиною, пов'язаною з дефіцитом матеріального забезпечення в Україні, є відсутність достатньої кількості одноразових витратних матеріалів (рукавичок, катетерів, рушників), а також антисептиків для забезпечення гігієни рук і таких процедур, як катетеризація вен та сечового міхура.

Серед НІ у ВІТ найчастіше виявляються інфекції сечостатевої системи, але найбільше клінічне значення і найвищу атрибутивну летальність мають нозокоміальні пневмонії [16]. Іншими клінічно значимими НІ, які суттєво погіршують результати лікування, є катетерасоційовані інфекції, вторинні інтраабдомінальні інфекції, інфекції шкіри і м'яких тканин (пролежні та інфекції ділянки хірургічного втручання).

Профілактика більшості із згаданих НІ потребує застосування стандартного комплексу профілактичних і протиепідемічних заходів [17]. Проте, як правило, цього недостатньо. Украй важливим є те, щоб будь-яка хірургічна інфекція розглядалася на предмет невідкладного хірургічного втручання для дренивання вогнища. Такий підхід може знизити тривалість та інтенсивність антибіотикотерапії та підвищити її ефективність, а це, в свою чергу, вагомий крок до профілактики антибіотикорезистентності.

III. Результати власних досліджень

Спектр збудників в Україні. У своїй попередній публікації ми вже зазначали, що за останні 10 років спостерігається чітко виражена тенденція до десятилітньої еволюції мікробних пейзажів відділень ІТ [18]. Основний її підсумок полягає в значному зниженні, а в деяких відділеннях навіть зникненні з патогенно-

го мікробного спектра метицилінрезистентного золотистого стафілококу, переміщення синьогнійної палички з 1-го на 4–5-ті місця і вихід на провідні позиції *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *E.faecalis*.

Поширеність «проблемних» штамів та динаміки їх чутливості до карбапенемів. Для виявлення, чи відповідає ситуація в Україні тим тенденціям, що публікуються в авторитетних джерелах, ми також вирішили прослідкувати поширеність карбапенемрезистентності у одному з ВІТ загального профілю м. Києва. У цій публікації свою увагу ми сфокусували на резистентність стосовно карбапенемів як провідних грамнегативних збудників *K.pneumoniae* та *P.aeruginosa*, так і грампозитивних — *S.aureus* та *E.faecalis*.

Ми провели ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного моніторингу та антибіотикочутливості мікроорганізмів (до карбапенемів), виділених з біоматеріалів 259 пацієнтів, які лікувались у ВІТ у 2015 р. В дослідженні брали участь пацієнти ВРІТ загального профілю. Мікробіологічні дослідження проводились диско-дифузійним методом відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007.

Серед усіх 259 посівів штами *K.pneumoniae* виясились в 30 біоматеріалах, що становить 12 % і посідає третє місце в мікробному пейзажі даного відділення. Найчастіше (50 % випадків) цей збудник висівався з мокротиння, у 30 % випадків — з сечі і значно рідше — з крові, з рани (по 7 %) та інших місць. Серед виявлених 30 штамів *K.pneumoniae* найчастіше визначали чутливість до того карбапенему, який на той час ширше застосовували у відділенні, проте в деяких випадках чутливість штаму визначали до 2 і навіть 3 карбапенемів (тому ми отримали 55 посівів):

— серед 28 посівів *K.pneumoniae* на чутливість до іміпенему помірна чутливість виявилася у 7 випадках і стійкість — у 2 випадках;

— серед 11 посівів *K.pneumoniae* на чутливість до меропенему помірна чутливість виявилася у 2 випадках і стійкість — в 1 випадку;

— серед 16 посівів *K.pneumoniae* на чутливість до дорипенему виявилася в 1 випадку і стійкість — теж в 1 випадку.

Найбільше випадків помірної чутливості (5) та стійкості (2) спостерігалось в матеріалі мокротиння. Отже, вже в 2015 р. з 55 посівів на чутливість до карбапенемів помірна чутливість виявилася у 10 випадках (5,5 %), а стійкість — у 4 (2,2 %) випадках.

Аналогічно визначали чутливість до карбапенемів і *P.aeruginosa*, проте у 2015 р. частота її висівання знизилася. Так, серед 14 посівів *P.aeruginosa* помірна чутливість виявилася у 4 випадках, а стійкість — теж у 4 випадках.

Даних, які ми отримали на цей час, замало, щоб проводити статистичну обробку, проте вони вказують на те, що вже 2015 р. проблема карбапенемрезистентності була нагальною. Загальновідомо, що широке використання бета-лактамів (особливо

цефалоспоринів III покоління) для антибіотико-профілактики та карбапенемів для стартової антибіотикотерапії призводить до поширеності карбапенемрезистентних штамів. Тому продовження застосування такої стратегії в Україні неодмінно погіршує ситуацію з карбапенемрезистентністю.

У лікуванні НІ, викликаних грампозитивними збудниками, повинні якомога раніше застосовуватись антибіотики вузького спектра, проте ці збудники нерідко присутні в полімікробних асоціаціях з грамнегативними. Тому при лікуванні полімікробних інфекцій бета-лактамами широкого спектра для клініциста важлива в тому числі і чутливість грампозитивної флори до карбапенемів. Так, за нашими даними, серед 32 посівів *S.aureus* на чутливість до карбапенемів помірна чутливість виявилася лише у 3 випадках, а стійкість — у 5 випадках. Отже, у переважній більшості випадків вже за цими даними (навіть незважаючи на результати чутливості *S.aureus* до оксациліну) можна підтвердити високу чутливість стафілококу до бета-лактамів (MSSA) і незначний відсоток резистентних штамів (MRSA). Із 26 посівів на чутливість *E.faecalis* до карбапенемів помірна чутливість виявилася у 5 випадках, а стійкість — у 9 випадках. Тобто при лікуванні таких інфекцій карбапенемами в режимі монотерапії приблизно в третині випадків слід очікувати неспроможність ерадикації збудника. Все це вказує передусім на необхідність проведення бактеріоскопії мазка, забарвленого за Грамом, прискорення отримання мікробіологічних досліджень (інформування лікаря про культуру ще до отримання чутливості до антибіотика) та підвищення їх якості.

IV. Проблеми та перспективи контролю антибіотикорезистентності у ВІТ в Україні

Хоча офіційні дані щодо масштабів проблеми в нашій країні відсутні, за даними конфіденційного наведення власних результатів у рамках освітнього науково-практичного проекту з антимікробного стюардшипу «КОМПАС» ці цифри вже загрозливі. Так, у 2016 р. за даними 6 крупних лікарень (з Півдня, Сходу, Заходу країни, а також м. Києва) частота виявлення полірезистентних штамів *P.aeruginosa* варіює від 30 до 65 %. Такі дані слід оприлюднювати для широкого медичного загалу і моніторувати та аналізувати на регулярній основі. Крім того, вони мають спонукати до залучення міждисциплінарних груп, що включають клініцистів, мікробіологів, епідеміологів та організаторів охорони здоров'я, і напрацювання невідкладних заходів. Матеріальне забезпечення та фінансування цих заходів повинно бути в пріоритеті системи охорони здоров'я навіть за умов фінансового дефіциту. В Україні вже кілька років активно працює Українська асоціація інфекційного контролю (www.infectioncontrol.org.ua), яка може стати центром згуртування зусиль у цьому напрямку. Проте однієї громадської ініціативи недостатньо і для успіху необхідні активні дії

на рівні як керівництва закладів охорони здоров'я, так і МОЗ [19].

Серед ключових проблем, вирішення яких повинно бути головним для ефективного впровадження програми контролю за антибіотиками, можна виділити такі:

— найбільш важливі НІ, такі як нозокоміальна пневмонія, септицемія та сепсис, не виставляються в діагноз на титульній сторінці історії хвороби і не включаються в перелік тих захворювань, що підлягають визначенню їх поширеності;

— далеко не по всіх нозологіях НІ існують затверджені національні стандарти лікування, а локальні протоколи майже повсюди відсутні;

— антибіотики призначаються безсистемно, і частота необґрунтованого призначення антибіотиків під виправданням «антибіотикопрфілактика» надзвичайно висока;

— дієві програми з керування/нагляду за використанням антибіотиків все ще не розроблені, а тим більше не впровадженні в роботу практично в жодній лікарні, а спеціалісти, які могли б це робити, взагалі відсутні.

Тому на сьогодні в Україні на рівні як областей, так і держави не існує жодної обґрунтованої та валідної інформації з поширеності НІ, частоти антибіотикорезистентності їх збудників, також даних щодо спектра антибіотиків, які використовують для їх лікування. Такий стан речей і є не усвідомленою, проте реальною загрозою для здоров'я населення і ефективного функціонування системи охорони здоров'я країни. Тому вирішення цієї проблеми вимагає залучення широкого кола фахівців та управлінців, застосування комплексного підходу на основі міжнародного досвіду та даних доказової медицини.

Висновки

1. Тяжкі бактеріальні інфекції з множинною стійкістю до антибіотиків призводять до суттєвого підвищення летальності у ВІТ та вартості лікування, тому стають вагомим проблемою на рівні як ВІТ, так і системи охорони здоров'я.

2. Провідні варіанти резистентності грамнегативних НІ, таких як *P.aeruginosa* та *K.pneumoniae*, — карбапенем- та колістинрезистентність, поєднання яких є першою ознакою настання постантибіотичної ери.

3. Визначення основних механізмів резистентності за фенотипом, а згодом і на молекулярно-генетичному рівні поряд із кількісним аналізом збудника в джерелі інфекції та визначенням МІК повинно стати запорукою правильного підбору антибіотика і успіху лікування.

4. Ключовими методами запобігання поширеності полірезистентних збудників у ВІТ є впровадження посиленого епіконтролю за НІ та нагляду за використанням антибіотиків (стюардшипу) за методологією, яка вже довела свою ефективність в розвинених країнах.

5. Наші власні дані свідчать, що поширеність «проблемних» штамів неухильно збільшується та динаміка їх резистентності до карбапенемів зростає.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Lim C., Takahashi E., Hongsuwan M. et al. *Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country.* — 2016. — *eLife* 5. — P. e18082.
2. Founou R.C., Founou L.L., Essack S.Y. *Extended spectrum beta-lactamase mediated resistance in carriage and clinical gram-negative ESKAPE bacteria: a comparative study between a district and tertiary hospital in South Africa // Antimicrob. Resist. Infect. Control.* — 2018. — 14(7). — 134.
3. O'Neill J. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on Antimicrobial resistance. Chaired by May 2016.* <http://amr-review.org/>.
4. Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G. *The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae // Drug. Resist. Updat.* — 2016. — 29. — P. 30-46.
5. Hsu L.Y., Apisarnthanarak A., Khan E. et al. *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia // Clin. Microbiol. Rev.* — 2017. — 30. — P. 1-22.
6. Dondorp A.M., Limmathurotsakul D., Ashley E.A. *What's wrong in the control of antimicrobial resistance in critically ill patients from low- and middle-income countries? // Intensive Care Med.* — 2017. DOI 10.1007/s00134-017-4795-z.
7. Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H. *Pseudomonas aeruginosa Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence // Front Cell. Infect. Microbiol.* — 2017. — 7. — 39.
8. Meletis G., Exindari M., Vavatsi N. et al. *Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa // Hippokratia.* — 2012. — 16(4). — P. 303-7.
9. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Свінтуковський М.Ю., Харченко Л.А., Перевицла О.М., Цвик І.М. *Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання // Медицина невідкладних станів.* — 2016. — № 3(74). — С. 11-15.
10. Тапальський Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. / *Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции // Медицинский журнал.* — 2012. — № 2. — С. 10-15.
11. Laupland K.B., Ruppe E., Harbarth S. *In 2035, will all bacteria be multidrug resistant? // We are not sure Intensive Care Med.* — 2016. — 42. — P. 2021-2023. DOI 10.1007/s00134-016-4343-2.
12. Shields R.K., Nguyen M.H., Press E.G. et al. *In vitro selection of meropenem resistance among ceftazidime-avibactam resistant, meropenem susceptible Klebsiella pneumoniae isolates with variant KPC-3 carbapenemases // Antimicrob. Agents Chemother.* — 2017. — 61. — P. e.00079-17.
13. Brink A.J., Messina A.P., Feldman C. et al. *Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study // Lancet Infect. Dis.* — 2016. — 16. — P. 1017-1025.
14. Allegranzi B., Nejad S.B., Combescure C. et al. *Burden of endemic health-care-associated infection in developing coun-*

tries: systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2011. — 377. — P. 228-241.

15. World Health Organization. *Testing the WHO Guidelines on hand hygiene in health care in eight pilot sites worldwide. Clean Care is Safer Care. World Health Organization, Geneva, 2016.*

16. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О. та ін. *Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Навчальний посібник.* — К., 2013. — 171 с.

17. Салманов А.Г. Профілактика інфекцій області хірургічного втручання / А.Г. Салманов // *Практика управління медичним закладом.* — 2016. — № 6. — С. 34-42.

18. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Харченко Л.А., Овсієнко Т.В. та ін. *Еволюція мікробного пейзажу і сучасні тенденції формування антибіотикорезистентності у патогенної мікрофлори відділень інтенсивної терапії загального профілю // Медицина неотложных состояний.* — 2017. — № 1(80). — С. 102-105.

19. Салманов А.Г. *Стратегічний план дій України з профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та антимікробної резистентності: Монографія / А.Г. Салманов.* — К.: ТОВ «Аграр Медіа Груп», 2016. — 380 с.

Отримано 05.01.2019 ■

Пилипенко М.Н., Овсієнко Т.В., Бондарь М.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Сочетание карбапенемрезистентности и колистинрезистентности возбудителей тяжелых грамотрицательных нозокомиальных инфекций: первые признаки наступления постантибиотической эры

Резюме. В статье обозначена современная ситуация с полиантибиотикорезистентностью, которая возникает у тяжелых больных в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), в мире и в Украине, отмечаются различия в осознании этой проблемы. Акцентировано внимание на распространении карбапенемрезистентности и возникновении колистинрезистентности «проблемных» грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, таких как *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae*. Именно *P.aeruginosa* недавно считалась наиболее опасным (распространенным и наиболее резистентным) возбудителем, тогда как на сегодняшний день на ведущие позиции выходит именно *K.pneumoniae*. В статье приведены основные механизмы резистентности этих возбудителей по фенотипическим проявлениям, а также подчеркнуты

перспективы молекулярно-генетического определения механизмов резистентности «проблемного» возбудителя и отслеживания того, чтобы он не распространялся. В работе представлены также собственные данные, свидетельствующие, что распространенность карбапенемрезистентных штаммов в ОИТ неуклонно растет. Определены основные направления и пути предупреждения и преодоления антибиотикорезистентности, которые доказали свою эффективность в развитых странах, а также указаны проблемы и перспективы в этом направлении в ОИТ в Украине.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; карбапенемрезистентность; колистинрезистентность; *P.aeruginosa*; *K.pneumoniae*; эпидконтроль наблюдений за использованием антибиотиков; обзор

M.M. Pylypenko, T.V. Ovsienko, M.V. Bondar

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The combination of carbapenem resistance and colistin resistance of pathogens of severe Gram-negative nosocomial infections: the first signs of the start of the postantibiotic era

Abstract. This article considers the current situation with multidrug resistance, which occurs in critically ill patients in the intensive care units in the world and in Ukraine, and the differences in the recognition of this problem. It focuses on the spread of carbapenem resistance and the occurrence of colistin resistance of some “problematic” Gram-negative pathogens of nosocomial infections, such as *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae*. *P.aeruginosa* until recently has been considered the most dangerous pathogen (the most common and the most resistant), but today *K.pneumoniae* became a leading one. The main mechanisms of these pathogens’ resistance are presented in relation to their phenotypic manifestations. The prospects of molecu-

lar genetic determination of the mechanisms of “problematic” pathogen resistance are emphasized that facilitates control of their spread. The authors present their own data that the prevalence of carbapenem-resistant strains in the intensive care units is steadily increasing. The main directions and ways of preventing and overcoming antibiotic resistance have been identified, which have proved their effectiveness in developed countries, and the problems and prospects in this direction in the intensive care units in Ukraine were pointed out.

Keywords: antibiotic resistance; carbapenem resistance; colistin resistance; *P.aeruginosa*; *K.pneumoniae*; epidemiological surveillance of antibiotic use; review