

А.Г. Полищук, Е.И. Якубович, О.В. Полухина, В.В. Осовских,
В.И. Евтушенко

Мультирезистентные карбапенем-нечувствительные грамотрицательные бактерии у пациентов с солидными опухолями

ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, Санкт-Петербург

Инфекции, вызванные мультирезистентными грамотрицательными бактериями, являются одной из серьезных проблем, возникающих при лечении онкологических пациентов. Особую угрозу представляют штаммы с механизмом резистентности, опосредованным карбапенемазами, что связано с быстрой скоростью распространения таких штаммов и высокой частотой встречаемости среди них множественной устойчивости к антимикробным препаратам. В данной работе показано, что 14 из 399 грамотрицательных бактерий (3,5%), выделенных из клинического материала 11 пациентов с солидными опухолями (n=581) в госпитале федерального уровня с января 2015 по апрель 2016 гг. оказались нечувствительными к карбапенемам. Среди них 3 штамма *Klebsiella pneumoniae*, 2 — *Enterobacter cloacae*, 2 — *Pseudomonas aeruginosa* и 7 — *Acinetobacter baumannii*. Все 14 штаммов были устойчивы к широкому спектру антимикробных препаратов, включая бета-лактамы, аминогликозиды, монобактамы, фторхинолоны. Единственным антимикробным препаратом, к которому была сохранена чувствительность у всех, кроме одного штамма *E. cloacae*, был колистин. Этот штамм был нечувствителен ко всем 10 антимикробным препаратам, протестированным в исследовании, включая тигециклин. Зафиксированы два случая инфицированности одного пациента одновременно 2-3 видами мультирезистентных бактерий. У 79% мультирезистентных штаммов были обнаружены гены приобретенных карбапенемаз типов OXA40/24, KPC, VIM и NDM. Несмотря на то, что мультирезистентные карбапенем-нечувствительные штаммы грамотрицательных бактерий были выделены у сравнительно небольшого количества онкологических больных, большинство этих штаммов представляют особую эпидемиологическую и клиническую опасность.

Ключевые слова: онкологические пациенты, солидные опухоли, карбапенем-нечувствительные мультирезистентные грамотрицательные бактерии, карбапенемазы

Инфекции одна из основных причин развития осложнений и смертности среди онкологических пациентов, что связано с их иммунодефицитным состоянием, которое обусловлено как самой природой заболевания, так и действием применяемых методов лечения (химиотерапия, облучение, использование антимикробных препаратов). К сопутствующим факторам риска инфицирования относится длительное пребывание в стационарах и широкое использование различных инвазивных медицинских устройств, таких как катетеры, стенты, шунты [8].

За последние годы в структуре бактериальных инфекций, выявляемых у онкологических больных, наблюдается четкая тенденция к увеличению удельной доли мультирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (ГОб), особенно среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), и неферментирующих ГОб — *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [7].

Карбапенемы являются сегодня препаратом выбора для лечения тяжелых инфекций, вызванных ГОб, благодаря широкому спектру действия, устойчивости к большинству бета-лактамаз, включая бета-лактамазы расширенного спектра, и сравнительно низкой токсичности. Поэтому быстрое распространение по всему миру устойчивости к карбапенемам представляет особую опасность мировому здравоохранению, в особенности, устойчивости, опосредуемой карбапенемазами. Эти ферменты способны эффективно гидролизовать бета-лактамы, и кодируются генами, в большинстве случаев входящими в состав мобильных элементов генома бактерий, что способствует их быстрому внутри и межвидовому распространению [10]. Гены карбапенемаз часто ассоциированы с генами устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) других классов, в этом случае карбапенемаза-продуцирующие ГОб приобретают фенотип множественной резистентности к АМП [10]. Карбапенемаза-продуцирующие ГОб вызывают у онкологических пациентов инфекции, которые требуют длительной госпитализации и значительно повышают риск смертельного исхода [5].

В связи с тем, что структура госпитальных инфекций динамически изменяется, локальные данные о выявляемых патогенах и профиле их чувствительности к АМП имеют важное значение для повышения эффективности протоколов антимикробной терапии и проведения своевременных противоэпидемических мероприятий. Большинство опубликованных до настоящего времени исследований по изучению частоты встречаемости мультирезистентных ГОБ проведено в реанимационных отделениях больницы общего профиля, а исследования такого типа в онкологических стационарах единичны и включают в основном онкогематологических пациентов. Кроме того, эти исследования, в основном, не включают анализ механизмов резистентности ГОБ к АМП [7].

Целью данного исследования являлось определение видового состава и частоты встречаемости мультирезистентных карбапенемаза-продуцирующих ГОБ и оценка уровня их устойчивости к АМП разных групп у пациентов с солидными опухолями ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

Материалы и методы

Для обнаружения ГОБ в крови и других в норме стерильных жидкостях использовали автоматический анализатор Vast/ALERT (bioMérieux, Франция). Для обнаружения ГОБ в пробах мочи посев проводили по методу Голда, используя питательный агар с 5% бараньей кровью (Sredoff, Россия) и хромогенную неселективную среду «Уриселект агар» (Bio-Rad, Франция). Пробы с отделяемым ран и нижних дыхательных путей дополнительно засеивали на агар Шедлера (bioMérieux, Франция). Для обнаружения ГОБ, резистентных к карбапенемам, при первичном посеве клинического материала использовали среду «CHROMagar KPC» (DRG, Франция).

Клинически значимыми считали все случаи выделения микроорганизмов из проб крови, из проб раневого отделяемого при количестве патогена 10^5 КОЕ/мл, мокроты и аспирата трахеобронхиального дерева — 10^6 КОЕ/мл, бронхоальвеолярной жидкости — 10^4 КОЕ/мл. Клиническую значимость возбудителей, выделенных из мочи, оценивали в соответствии с критериями диагностики ИМП по рекомендациям IDSA/ESCMID от 2007 г.

Видовая идентификация микроорганизмов проводилась методом матричной лазерной десорбционной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе VITEK MS (bioMérieux, Франция).

Определение чувствительности ГОБ к АМП проводили на анализаторе VITEK 2 с использованием карт, предназначенных для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) АМП, актуальных для ГОБ (bioMérieux, Франция). Полученные МИК интерпретировались в соответствии с критериями, установленными в 2016 г. Европейским комитетом по определению чувствительности микроорганизмов к АМП (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [13]. При определении чувствительности бактерий к АМП на анализаторе VITEK 2, использовалась экспертная программа Advanced Expert System (AES),

способная предположить механизм устойчивости микроорганизмов к АМП.

Гены карбапенемаз выявлялись методом мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс⁰ MDR MBL-FL», «АмплиСенс⁰ MDR Ab-OXA-FL», и «АмплиСенс⁰ MDR KPC/OXA-48-FL» (Интерлабсервис, Москва). С помощью этих наборов выявляются гены, кодирующие приобретенные сериновые карбапенемазы групп KPC и OXA-48-подобных (OXA-48 и OXA-162), OXA-карбапенемаз ацинетобактеров групп OXA-23-, OXA-58-, OXA-40/24-подобных, видоспецифичные карбапенемазы *A. baumannii* (OXA-51-подобные) и металло-бета-лактамазы с карбапенемазной активностью групп VIM, IMP и NDM.

Результаты

Из клинического материала 581 онкологических пациентов, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), общей хирургии и урологическом отделении ФГБУ «РНЦРХТ» с января 2015 г. по апрель 2016 г. было получено 780 клинически значимых штаммов бактерий. Доля ГОБ среди всех выделенных клинически значимых бактерий составила 51% (399/780), причем преобладающими видами были бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli* (22%), *K. pneumonia* (17%) и *E. cloacae* (7%). Среди неферментирующих ГОБ наиболее частыми возбудителями инфекций были *P. aeruginosa* (13%) и *A. baumannii* (10%).

У 11 из 581 пациентов (2%) было выявлено 14 карбапенем-нечувствительных штаммов ГОБ, из них 3 — *K.pneumonia*, 2 — *E.cloacae*, 2 — *P.aeruginosa* и 7 — *A.baumannii* (табл. 1). Карбапенем-нечувствительные штаммы составили 3,5% от всех выделенных штаммов ГОБ (14/399). Все 11 пациентов имели метастатическую форму рака и перенесли полостные операции в период их нахождения в ФГБУ «РНЦРХТ». Источниками выделения мультирезистентных штаммов ГОБ были кровь, моча, отделяемое дыхательных путей, ликвор и отделяемое брюшной полости. Среди выделенных штаммов *E.coli* карбапенем-нечувствительных бактерий не обнаружено.

Данные о чувствительности выделенных изолятов к различным АМП представлены в табл. 2. Фенотип множественной устойчивости бактерии определялся в соответствии с критериями Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease — ESCMID), по которым бактерия обладает MDR фенотипом (multidrug-resistant), если она нечувствительна как минимум к 3-м препаратам, относящимся к различным категориям АМП [9]. Как показано

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с мультирезистентными карбапенем-нечувствительными грамотрицательными бактериями

Основной диагноз	Возраст	Пол	Нахождение в стационаре (дни)	Количество дней в стационаре до получения изолята	Количество внутриполостных операций до получения изолята	Источник изолята	Вид бактерии	Карбапенемаза	Смерть
Рак поджелудочной железы	65	Ж	30	16	1	кровь моча ОБП БАЛ ликвор	<i>A.baumannii</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>E.cloacae</i> <i>A.baumannii</i> <i>A.baumannii</i>	K* VIM KPC OXA40/24 OXA40/24	- - + +
	78	Ж	71	36	3				
	61	М	41	30	4				
	67	Ж	45	31	2				
Рак сигмовидной кишки	52	Ж	7	6	1	моча	<i>K.pneumoniae</i>	NDM	-
Рак ободочной кишки	75	М	82	82	2	кровь	<i>P.aeruginosa</i>	KPC	+
Рак почки	38	Ж	50	46	НД	кровь	<i>A.baumannii</i>	OXA40/24	+
Рак мочевого пузыря	46	Ж	40	13	1	моча	<i>A.baumannii</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>E.cloacae</i> <i>A.baumannii</i> <i>A.baumannii</i>	OXA40/24 K K OXA40/24 OXA40/24	+ - - -
	87	М	26	24	2	кровь мокрота			
	67	М	59	10	3				
Рак предстательной железы	70	М	43	0	1	моча	<i>K.pneumoniae</i>	NDM	-

НД – нет данных; ОБП – отделенное брюшной полости; K* - наличие карбапенемазной активности определено программой AES анализатора VITEK 2

Таблица 2. Чувствительность карбапенем-нечувствительных изолятов к антимикробным препаратам

Антимикробный препарат	<i>K.pneumonia</i> (n=3)		<i>E.cloacae</i> (n=2)		<i>P.aeruginosa</i> (n=2)		<i>A.baumannii</i> (n=7)	
	Кол-во нечувствительных	МИК* (мкг/мл)	Кол-во нечувствительных	МИК (мкг/мл)	Кол-во нечувствительных	МИК (мкг/мл)	Кол-во нечувствительных	МИК (мкг/мл)
имипенем	3	8-16	1	8	2	8,16	7	16
меропенем	3	4-16	2	8,16	1	16	7	16
амикацин	3	16	1	16	1	64	7	16-64
гентамицин	3	16	2	16	2	16	7	16
нетилмицин	3	16	2	4,16	2	16,32	7	16-32
азтреонам	3	16-32	2	32	-	-	НД	32-64
цефепим	3	64	2	64	1	64	НД	64
цефтазидим	3	64	2	64	1	16	НД	16-64
ципрофлоксацин	3	4	2	4	2	4	7	4
колистин	0		1	16	0		0	
тигекцилин	1 **	2	1**	4	-	-	НД	0,5-4

*МИК-минимальная ингибирующая концентрация. Указаны МИК нечувствительных штаммов; ** чувствительность к тигекцилину определялась только для 1 из 3-х штаммов *K.pneumonia* и 1 из 2-х штаммов *E.cloacae*; НД - пограничные значения МИК (MIC breakpoints) АМП для *A.baumannii* не определены EUCAST; «-» чувствительность к АМП не определялась.

в табл. 2, была протестирована чувствительность изолятов к 11 АМП, представляющие различные категории АМП: бета-лактамы — карбапенемы и цефалоспорины 3-го и 4-го поколения, аминогликозиды, монобактамы, фторхинолоны, глицилциклины и полимиксины. Согласно критериям ESCMID, все выделенные штаммы имеют MDR фенотип. Единственным АМП, к которому была сохранена чувствительность у всех бактерий, за исключением одного штамма *E.cloacae*, является колистин. Колистин-нечувствительный штамм *E.cloacae* был нечувствительным ко всем протестированным АМП, включая тигекцилин. Он был выделен из образца отделяемого брюшной полости пациентки, у которой одновременно

из образца мочи была выделена синегнойная палочка, нечувствительная ко всем, кроме колистина, АМП. Это один из двух зафиксированных случаев одновременного выявления нескольких видов мультирезистентных ГОБ в клиническом материале одного пациента. Пациентка, 78-ми лет, находилась в стационаре в 2015 г. с диагнозом аденокарцинома головки поджелудочной железы. Мультирезистентные карбапенем-нечувствительные штаммы *P.aeruginosa* и *E.cloacae* были выделены на 36 день ее пребывания в стационаре (общая длительность пребывания в стационаре 71 день), после 3-х полостных операций (4-й, 8-й и 25-й день пребывания). У второй пациентки (46 лет, рак мочевого пузыря, продолжительность на-

хождения в стационаре 40 дней), три мультирезистентных карбапенем-нечувствительных штамма: *K.pneumonia*, *E.cloacae* и *A.baumannii* были выделены из образца мочи на 11-е сутки после полосной операции, проведенной на 2-ой день госпитализации.

Чувствительность к тигециклину была проанализирована только для двух выделенных штаммов — одного *K.pneumonia* и одного *E.cloacae*. Оба штамма были нечувствительными к тигециклину.

Мы исследовали мультирезистентные карбапенем-нечувствительные штаммы на наличие генов, кодирующих карбапенемазы. В 11 из 14 штаммов (79 %) были выявлены гены карбапенемаз (Таблица 1). Во всех изолятах *A.baumannii* обнаружен ген карбапенемазы группы OXA40/24, у двух из 3-х штаммов *K.pneumonia* выявлен ген карбапенемазы группы NDM, у *P.aeruginosa* — гены карбапенемаз группы KPC и VIM, у одного из 2-х штаммов *E.cloacae* — ген карбапенемазы группы KPC. В 3-х оставшихся карбапенем-нечувствительных штаммах ГОБ не было обнаружено ни одной из выявляемых ПЦР методом карбапенемаз (см. Материалы и методы). Однако, анализ профиля антимикробной резистентности на анализаторе VITEK2 по программе AES выявил в этих штаммах карбапенемазную активность, что указывает на возможное наличие у них карбапенемаз других типов.

Обсуждение

Пациенты с онкологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска развития инфекционных осложнений. На фоне общего роста в последние десятилетия числа инфекций, вызванных ГОБ, которые обладают множественной устойчивостью к АМП, видовой спектр изолятов и уровень их резистентности к АМП, в значительной степени различается не только на региональном, но и на локальном уровне [14]. В нашем центре ГОБ составили половину всех выделенных у пациентов бактерий. Среди них преобладающими видами были *E.coli*, *K. pneumonia*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa* и *A.baumannii*, что соответствует литературным данным о видах ГОБ, характерных для онкологических пациентов [12, 14]. Мультирезистентные карбапенем-нечувствительные штаммы были обнаружены среди изолятов *K. pneumonia*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa* и *A.baumannii*.

Тревожной тенденцией в последние годы стало увеличение доли карбапенем-нечувствительных штаммов ГОБ, у которых устойчивость к карбапенемам обусловлена экспресси-

ей бактериальных ферментов — карбапенемаз. По данным эпидемиологических исследований возбудителей нозокомиальных инфекций, удельная доля карбапенемаза-продуцирующих штаммов среди карбапенем-нечувствительных штаммов ГОБ, выделенных в различных регионах России, колеблется в пределах 20-50% , в зависимости от стационара [1, 2, 4, 6]. В нашем исследовании 79% карбапенем-нечувствительных штаммов ГОБ являются носителями генов карбапенемаз. У штаммов *K. pneumonia* выявлены гены приобретенных карбапенемаз группы NDM, у *P. aeruginosa* — KPC и VIM, у *A. baumannii* — OXA40/24, у *E. cloacae* — KPC . В России, по данным на 2014 г., наиболее распространенными карбапенемазами были у *K. pneumonia* NDM-1 и OXA-48, у *P. aeruginosa* VIM-типа и у *A. baumannii* OXA-40/24 типа [1, 2, 4, 6]. Карбапенемаза-опосредованные механизмы устойчивости потенциально связаны с высоким риском возникновения вспышек госпитальных инфекций. Особую эпидемиологическую и клиническую опасность представляют карбапенемазы типа NDM, что связано с высокой скоростью их распространения в том числе и между неродственными штаммами и устойчивостью NDM-продуцентов к подавляющему большинству используемых в клинической практике АМП [10]. В Санкт-Петербурге, по данным на 2013 г., в 85% случаев карбапенемазная активность, выявленная у *K.pneumonia*, ассоциировалась с наличием у бактерии гена NDM-1 карбапенемазы [4]. Карбапенемаза типа NDM была выявлена нами в двух из 3-х карбапенем-нечувствительных штаммов *K.pneumonia*. Оба штамма выделены из мочи пациентов, находившихся в ФГБУ «РНЦРХТ» в марте — октябре 2015 г., причем заражение одного пациента произошло, по-видимому, до поступления в данный стационар, поскольку пациент ранее не лечился в стационаре и возбудитель был выявлен в день госпитализации.

Недавние исследования микробиоценоза кишечника пациентов отделений реанимаций в пяти различных клиниках Санкт-Петербурга показали, что свыше 50% пациентов являются носителями продуцентов различных приобретенных карбапенемаз, чаще всего *A.baumannii* и *K.pneumoniae* с OXA-40/24-подобными и NDM-1-карбапенемазами, соответственно [11]. По мнению некоторых исследователей, для предотвращения дальнейшего распространения в стационарах Санкт-Петербурга инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами, продуцирующими карбапенемазы, необходимо внедрять распространенную в Европе и Северной Америке практику скрининга

пациентов, поступающих из других лечебных учреждений, на носительство продуцентов карбапенемаз [3]. Детекция генов карбапенемаз методом ПЦР в кале вновь госпитализируемых пациентов должна быть введена в рутинную клиническую практику. Особенно это актуально для учреждений, где находятся иммунокомпрометированные пациенты, а также для учреждений федерального значения, где лечение получают пациенты из разных регионов страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия. — 2014. — Т. 16. — С. 254-265.
2. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Acinetobacter spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапия. — 2014. — Т. 16. — № 4. — С. 266-272.
3. Шабанова В.В., Краснова М.В., Божкова С.А. и др. Первый случай выявления в России Klebsiella pneumoniae ST147, продуцирующей NDM-1 карбапенемазу, в травматолого-ортопедическом стационаре // Травматология и ортопедия России. — 2015. — Т. 2. — № 76. — С. 90-98.
4. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2014. — Vol. 44. — № 2. — P. 152-155.
5. Andria N., Henig O., Kotler O. et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study // J. Antimicrob. Chemother. — 2015. — Vol. 70. — № 11. — P. 3146-3153.
6. Fursova N.K., Astashkin E.I., Knyazeva A.I. et al. The spread of bla OXA-48 and bla OXA-244 carbapenemase genes among Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis and Enterobacter spp. isolated in Moscow, Russia // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. — 2015. — Vol. 14. — P. 46-53.
7. Gudiol C., Carratalà J. Antibiotic resistance in cancer patients // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. — 2014. — Vol. 12. — № 8. — P. 1003-1016.
8. Hoffman M.J., Bhatia R. Infectious complications of solid tumor malignancy // Hospital Medicine Clinics. — 2016. — Vol. 5. — № 3. — P. 379-399.
9. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18. — P. 268-281.
10. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives // Ther. Adv. Infect. Dis. — 2016. — Vol. 3. — № 1. — P. 15-21.

11. Partina I., Ageevets V., Goncharov A. et al. Cross-sectional study of fecal carriage of carbapenem resistant Gram-negative bacteria in Saint Petersburg hospitals // 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, 2015. https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/?search=1¤t_page=1&search_term=partina
12. Perez F., Adachi J., Bonomo R.A. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer // Clin. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 59. — Suppl 5. — P. S335-S339.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>.
14. Treçarichi E.M., Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 27. — № 2. — P. 200-210.

Поступила в редакцию 25.01.2017 г.

A.G. Polishchuk, E.I. Yakubovich, O.V. Polukhina, V.V. Osovskikh, V.I. Evtushenko

Multi-resistant carbapenem-insensitive gram-negative bacteria in patients with solid tumors

A.M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Infections caused by multiresistant gram-negative bacteria are one of the major problems in the treatment of cancer patients. Strains with mechanisms of resistance mediated by carbapenemases represent a particular threat since they spread rapidly and are characterized by high frequency of occurrence of multiresistance to antimicrobial agents. Here we show that 14 out of 399 gram-negative bacteria (3,5%), isolated from clinical specimens of 11 patients with solid tumors (n=581) in a hospital of federal level in January 2015-April 2016 were carbapenem-insusceptible. Among them 3 isolates of *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Enterobacter cloacae*, 2 *Pseudomonas aeruginosa* and 7 *Acinetobacter baumannii*. All 14 strains were resistant to a wide range of antimicrobial agents including beta-lactams, aminoglycosides, monobactams and fluoroquinolones. The only antimicrobial agent to which all but one *E.cloacae* strain remained susceptible was colistin. This strain was insusceptible to all 10 antimicrobial agents tested in the study, including tigecycline. We observed two cases of infection of a single patient by 2-3 distinct species of multidrug-resistant gram-negative bacteria. In 79% of the strains the genes encoding carbapenemases of OXA40/24, KPC, VIM and NDM types were detected. Despite the fact that multidrug-resistant carbapenem-insusceptible strains of gram-negative bacteria were isolated from a relatively small number of cancer patients, the majority of these strains represent a particular epidemiological and clinical threat.

Key words: cancer patients, solid tumors, carbapenem-insensitive multi-resistant gram-negative bacteria, carbapenemases