
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.9-022.36-036.22

ВСПЫШКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМИ (MDR) ШТАММАМИ *K. PNEUMONIAE*

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
115448, г. Москва, Каширское шоссе, e-mail: zlatadoc@list.ru*

Серьезной клинической проблемой последних нескольких лет являются штаммы *K. pneumoniae*, вырабатывающие металло-бета-лактамазы (карбапенемазы). Карбапенемаз-продуцирующие штаммы (KPC) *K. pneumoniae* резистентны почти ко всем известным антибиотикам и в 40–50 % случаев приводят к смерти пациента. В большинстве клиник мира проводят эпидемиологические расследования инфекционных вспышек, инициированных проблемными микроорганизмами. Организация эпидемиологической политики стационара позволяет контролировать ситуацию. В сентябре 2013 г. в ОРИТ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина была зафиксирована вспышка инфекции, вызванная MDR штаммами *K. Pneumoniae*, в связи с чем было проведено эпидемиологическое расследование.

Ключевые слова: вспышка внутрибольничной инфекции, эпидемиологическая политика стационара, OXA-48 KPC *K. pneumoniae*.

OUTBREAK OF HOSPITAL-AQUIRED INFECTION CAUSED BY MULTIDRUG RESISTANT STRAINS OF *K. PNEUMONIAE*

Z.V. Grigoryevskaya, I.N. Petukhova, N.V. Dmitrieva

*Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru*

The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae is increasing globally and is a major clinical concern. Carbaenemase-producing strains (*K. Pneumoniae*) can develop resistance to nearly all known antibiotics and in 40-50% of cases lead to death of the patient. Epidemiological studies of outbreaks of infections caused by pathogenic microorganisms are carried out in most clinics of the world. Creation of hospital epidemiology program allows the control of hospital's infection. In September, 2013, the outbreak of infection caused by MDR strains of *K. Pneumoniae* was registered at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, and the epidemiologic study was conducted.

Key words: outbreak of hospital infection, hospital epidemiology, OXA-48 KPC *K. pneumoniae*.

Проблема инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, актуальна для клиник всех стран. В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была опубликована «Глобальная стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [12]. Странами Евросоюза и Северной Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития и распространения резистентных штаммов микроорганизмов. В большинстве стран разработаны подобные национальные программы [1]. Так, в США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматрива-

ется как угроза национальной безопасности [4]. По данным официальной статистики, нозокомиальные инфекции ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и приводят к экономическим затратам в 4,5 млрд долларов. Под эгидой Center for Disease Control and Prevention США организована система COCA (Clinical Outreach and Communication Activity) – система сбора информации и оповещения обо всех случаях инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами [3].

Реальной проблемой в течение последних нескольких лет являются штаммы *K. pneumoniae*,

вырабатывающие металло-бета-лактамазы (карбапенемазы) [5, 9, 10]. Карбапенемаз-продуцирующие штаммы (КРС) *K. pneumoniae* резистентны почти ко всем известным антибиотикам и в 40–50 % случаев приводят к смерти пациента [6]. В США в 2009–2010 гг. 13 % инфекций кровотока были вызваны КРС *K. pneumoniae* [2, 8]. Наиболее частыми карбапенемазами среди *Enterobacteriaceae* являются ОХА-48, КРС и VIM-1 [7]. В одной из клиник США у 18 больных была зафиксирована вспышка инфекции кровотока, вызванная ОХА-48 КРС *K. pneumoniae*, в 11 (61,1 %) случаях наблюдался летальный исход, причиной которого был сепсис [10].

В большинстве клиник мира проводят эпидемиологические расследования инфекционных вспышек, инициированных проблемными микроорганизмами. Организация эпидемиологической политики стационара позволяет контролировать ситуацию [11]. В сентябре 2013 г. в ОРИТ Российского онкологического научного центра также была зафиксирована вспышка, вызванная *MDR* штаммами *K. pneumoniae*, в связи с чем было проведено эпидемиологическое расследование.

Целью исследования явился анализ вспышки внутрибольничной инфекции, вызванной *MDR* штаммами *K. pneumoniae*, и проведение оценки идентичности штаммов *MDR K. pneumoniae*, выделенных с объектов внутрибольничной среды и от пациентов с инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*.

Материал и методы

Проанализировано 36 *MDR* штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных торако-

абдоминального отделения и с объектов больничной среды ОРИТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Были обнаружены 22 штамма с биотипом 77744372 (16 – от пациентов и 6 – с объектов больничной среды) и 14 штаммов с биотипом 77744272 (13 – от пациентов и 1 – с объектов больничной среды). Биотипы определены с помощью 8-значной экспертной системы обработки данных MicroScan и программного обеспечения системы WalkAway. Кластерный анализ и видовая идентификация штаммов *K. pneumoniae* производились путем сопоставления получаемых масс-спектров с имеющимися базами данных с помощью программного пакета MALDI Biotyper 2,0 (Германия, «Bruker»). Математические модели для классификации масс-спектров, накопленных для разных групп *MDR K. pneumoniae*, строили на основании генетического алгоритма кластеризации, являющегося модулем программы ClinProTools 2,1.

Результаты исследования

Были оценены показатели чувствительности штаммов *K. pneumoniae*, представленных биотипами 77744372 и 77744272 (табл. 1). Штаммы *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272 отличаются большей резистентностью к цефалоспорином III, IV поколения, меропенему. Количество чувствительных штаммов к цефтазидиму и цефепиму – 60 из 508 (11,8 %), к меропенему – 18 из 508 (3,5 %). У 486 из 508 (95,6 %) штаммов сохранена чувствительность к имипенему/циластатину, у 497 из 508 (97,8 %) – к амикацину. К азтреонаму были чувствительны 62 из 508 (12,2 %) штаммов, к тетрациклинам – 39 из 508 (7,7 %), к ципрофлоксацину – 5 из 508 (0,9 %).

Таблица 1

Количество штаммов *K. pneumoniae*, представленных биотипами 77744372 и 77744272, чувствительных к различным антибиотикам, выделенных от онкологических больных

Антибиотики	Биотипы/кол-во чувствительных штаммов (n=509)		MIC, mcg/ml
	77744372 (n=438)	77744272 (n=71)	
Амикацин	428 (97,7%)	69 (97,2%)	<=16
Азтреонам	47 (10,7 %)	15(21,1)	<=8
Цефтазидим	43 (9,8 %)	17 (23,9 %)	<=1
Цефепим	43 (9,8 %)	17 (23,9 %)	<=8
Имипенем/циластатин	422 (96,3 %)	64 (90,1 %)	<=4
Меропенем	12 (2,8 %)	6 (8,5 %)	<=4
Ципрофлоксацин	3 (0,7 %)	2 (2,8 %)	<=1
Тетрацилин	27 (6,2 %)	12 (16,9 %)	<=4

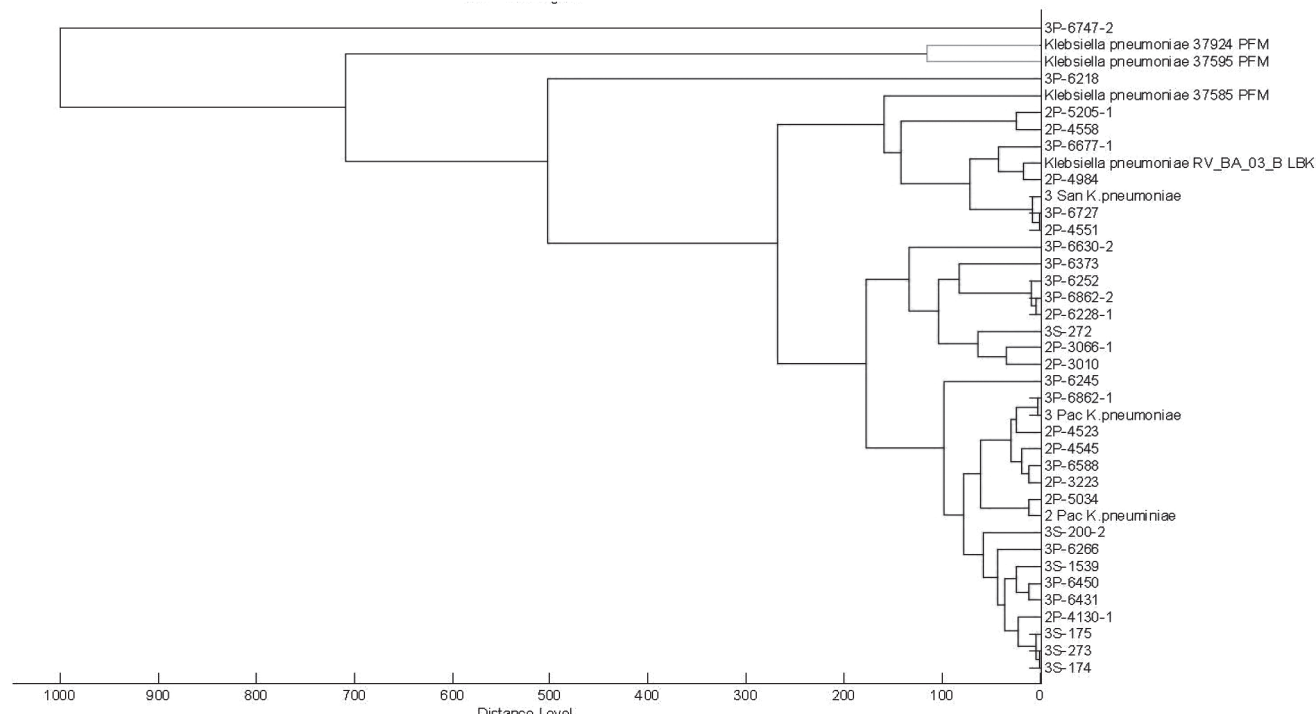


Рис. 1. MSP Dendrogram. Указаны номера анализов согласно внутренней нумерации.

Примечание: P – анализы, полученные от больного, S – санитарно-бактериологические анализы

В целом штаммы *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272 идентичны по тестовому составу. Отличие биотипа 77744372 от 77744272 заключается в идентификационной реакции VP (Voges-Proskauer) – формирование ацетилметилкарбинола, который обнаруживается образованием красного цвета после добавления 40 % гидроксида калия и 5 % альфа-нафтола. В случае определения биотипа штамма *K. pneumoniae* 77744372 – (VP+), при биотипе 77744272 – (VP–).

С целью определения идентичности штаммов *K. pneumoniae*, вызвавших вспышку внутрибольничной инфекции, штаммы MDR *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272 были изучены с использованием прямого MALDI-масс-спектрометрического метода. Проведен кластерный анализ изолятов, который с высокой степенью вероятности отражает истинные филогенетические отношения изучаемых штаммов, и на его основе построена дендрограмма (MSP Dendrogram), на которой имеются три отдельных масс-спектрометрических пика, окрашенных в серый, голубой и коричневый цвета (рис. 1). В «серый» пик вошел 1 штамм, полученный в ма-

териале от больного. «Голубой» пик представлен коллекционными масс-спектрами, заложенными в систему MALDI Biotyper 2,0. В «коричневый» пик вошли все остальные изучаемые штаммы – 34 из 35 (97,1 %), которые образовали две ветви. Первая ветвь образована одним штаммом – 3P-6218, полученным в материале от больного. Во вторую ветвь вошли остальные 33 штамма: 7 (21,2 %) – штаммы, полученные с объектов больничной среды, и 26 (78,8 %) – штаммы, полученные из патологических материалов больных.

В свою очередь, «коричневая» ветвь, образованная 33 штаммами, делится на две подветви, одну из которых образуют 7 штаммов, наиболее близких к коллекционным масс-спектрам *K. pneumoniae* RV_BA_03_BLK и *K. pneumoniae* 37595 PFM, вторую – 26 штаммов, отличных от всех имеющихся в системе MALDI Biotyper 2,0 коллекционных масс-спектров.

Обсуждение

Клон из 26 (74,3 %) штаммов MDR *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272, которые составили подветвь «коричневого» масс-спектрометрического пика, является основным в СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2014. № 2 (62)

нашей клинике и представлен филогенетически близкими микроорганизмами, отличными от всех коллекционных масс-спектров. Скорее всего, мы имеем дело с филогенетически новыми штаммами, подлежащими изучению и регистрации в системе MALDI Biotyper 2,0.

В Российском онкологическом научном центре у 4 из 6 (66,6 %) больных с бактериемией, вызванной MDR штаммами *K. pneumoniae*, в течение 2–4 сут был отмечен летальный исход. Причина смерти – сепсис. Методом генотипирования было выяснено, что все штаммы являлись продуцентами карбапенемаз OXA-48.

Таким образом, летальность при инфекциях кровотока, вызванных OXA-48 продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, в Российском онкологическом научном центре составила 66,6 %, что соответствует международным данным [10].

Выводы

Обнаружение штаммов *K. pneumoniae*, представленных биотипами 77744372 и 77744272, на предметах внутрибольничной среды и у пациентов с различными нозокомиальными инфекциями свидетельствует об их внутрибольничной природе. Передача и распространение штаммов происходят контактным путем. Грамотная организация эпидемиологической политики стационара способствует прерыванию путей передачи инфекции и ликвидации госпитальных штаммов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. 2004. Т. 44. С. 263–306.
2. Bush K. Carbapenemases: Partners in crime // J. Global Antimicrob. Resist. 2013. Vol. 1. P. 7–16.
3. Center for Disease Control and Prevention, USA. www.cdc.gov
4. Central Intelligence Agency. The global infections diseases threat and its implications for the United States. 1999. www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99and17.html
5. Davies T.A., Queenan M., Morrow B.J., Shang W., Amsler K., He W., Lynch A.S., Pillar C., Flamm R.K. Longitudinal survey of carbapenem resistant and resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* and non-fermenters from USA in 2007–2009 // J. Antimicrobial Chemother. 2011. Vol. 66. P. 2298–2307. doi: 10.1093/jac/dkr290.
6. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2012 CDC (www.cdc.gov)
7. Kaase M. Carbapenemases in gram-negative bacteria : Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012. Vol. 55 (11–12). P. 1401–1404. doi: 10.1007/s00103-012-1552-x.
8. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae // Eurosurveillance. 2012. Vol. 17. Issue 26. P. 28.
9. Park Y.J., Yu J.K., Park K.J., Park Y.G., Lee S., Kim S.Y., Jeong S.H. Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem and meropenem in extended-spectrum beta-lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* // Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 71. P. 87–89. doi: 10.1016.
10. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-Like carbapenemases: The phantom menace // J. Antimicrobial Chemother. 2012. Vol. 67. P. 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121.
11. Poulou A., Voulgari E., Vrioni G., Xidopoulos G., Pliagkos A., Chatzipantazi V., Markou F., Tsakris A. Imported KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infections control measures to restrain their dissemination // J. Clin. Microbiol. 2012. Vol. 50. P. 2618–2623. doi: 10.1128/JCM.00459-12.
12. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F.; NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing // Sci. Transl. Med. 2012. Vol. 4 (148). P. 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.

Поступила 28.12.13

REFERENCES

1. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molecular basis of radioresistance to antibiotics // Uspehi biologicheskoy khimii. 2004. Vol. 44. P. 263–306. [in Russian]
2. Bush K. Carbapenemases: Partners in crime // J. Global Antimicrob. Resist. 2013. Vol. 1. P. 7–16.
3. Center for Disease Control and Prevention, USA. www.cdc.gov
4. Central Intelligence Agency. The global infections diseases threat and its implications for the United States. 1999. www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99and17.html
5. Davies T.A., Queenan M., Morrow B.J., Shang W., Amsler K., He W., Lynch A.S., Pillar C., Flamm R.K. Longitudinal survey of carbapenem resistant and resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* and non-fermenters from USA in 2007–2009 // J. Antimicrobial Chemother. 2011. Vol. 66. P. 2298–2307. doi: 10.1093/jac/dkr290.
6. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2012 CDC (www.cdc.gov)
7. Kaase M. Carbapenemases in gram-negative bacteria : Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012. Vol. 55 (11–12). P. 1401–1404. doi: 10.1007/s00103-012-1552-x.
8. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae // Eurosurveillance. 2012. Vol. 17. Issue 26. P. 28.
9. Park Y.J., Yu J.K., Park K.J., Park Y.G., Lee S., Kim S.Y., Jeong S.H. Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem and meropenem in extended-spectrum beta-lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* // Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 71. P. 87–89. doi: 10.1016.
10. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-Like carbapenemases: The phantom menace // J. Antimicrobial Chemother. 2012. Vol. 67. P. 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121.
11. Poulou A., Voulgari E., Vrioni G., Xidopoulos G., Pliagkos A., Chatzipantazi V., Markou F., Tsakris A. Imported KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infections control measures to restrain their dissemination // J. Clin. Microbiol. 2012. Vol. 50. P. 2618–2623. doi: 10.1128/JCM.00459-12.
12. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F.; NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing // Sci. Transl. Med. 2012. Vol. 4 (148). P. 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.