

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ, ВЫЗВАННЫХ ВЫСОКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ (*XDR*) ШТАММАМИ *A. baumannii*

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, С.А. Дьякова, Н.В. Дмитриева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАОН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: zlatadoc@list.ru

Аннотация

Проблема формирования *MDR* (*multy-drug-resistant*) штаммов *Acinetobacter baumannii* и распространения резистентности в клинике чрезвычайно актуальна для онкологических стационаров. Для грамотной организации мероприятий по прерыванию путей передачи инфекции в стационаре и распространения внутрибольничных патогенов важно определение идентичности циркулирующих штаммов микроорганизмов. Оценка истинных филогенетических отношений изучаемых штаммов возможна с помощью проведения кластерного анализа изолятов с последующим построением и анализом *MSP Dendrogram* в системе *MALDI-TOF BIOTYPER*.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, *multy-drug-resistant*, пути передачи инфекции, внутрибольничные патогены, идентичность штаммов, *MSP Dendrogram*, *MALDI-TOF BIOTYPER*.

Проблема формирования устойчивых штаммов микроорганизмов, в частности *MDR* (*multy-drug-resistant*) штаммов *Acinetobacter baumannii*, и распространения резистентности в клинике чрезвычайно актуальна для онкологических стационаров [1, 3, 6]. Пациенты, инфицированные резистентными штаммами, становятся естественным резервуаром, носителями устойчивой флоры. Опасность кросс-контаминации – обсеменения объектов больницы среды и инфицирования других пациентов в такой ситуации очень велика [2]. Лечение инфекций, вызванных высокорезистентными микроорганизмами, – непростая задача. При таких инфекциях необходима длительная, комбинированная антибактериальная терапия, что затрудняет, а в некоторых случаях делает невозможным, проведение противоопухолевого лечения, ухудшая общий прогноз больного [8–10]. Резистентность микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс, непосредственно влияет на результаты лечения. В 1,5–1,6 раза увеличивается длительность госпитализации пациентов, стоимость лечения, достоверно возрастают показатели летальности от инфекции [1, 2, 4]. Для определения идентичности циркулирующих в клиниках штаммов высокорезистентных бактерий используют ПЦР-диагностику с определением генотипов микроорганизмов, а также при помощи системы *MALDI-TOF BIOTYPER* проводят кластерный анализ изолятов с последующим построением *MSP Dendrogram*, который с высокой степенью вероятности отражает истинные филогенетические отношения изучаемых штаммов [5, 7].

Целью исследования явился анализ распространенности и идентичности штаммов *MDR Acinetobacter baumannii*, выделенных в клинике с объектов внутрибольничной среды и из патологических материалов онкологических больных с инфекциями, вызванными *A. baumannii*.

Материал и методы

Проанализировано 153 штамма *A. baumannii*, из них 101 штамм получен от 98 онкологических пациентов. Патологические материалы были представлены отделяемым нижних дыхательных путей, раневым отделяемым и прочими биоматериалами (табл. 1). Также было проанализировано 187 объектов больничной среды (табл. 2).

Далее были определены биотипы исследуемых штаммов бактерий в соответствии с 8-значной экспертной системой обработки данных *MicroScan* и программным обеспечением системы *WalkAway*. Выполнен кластерный анализ и видовая идентификация штаммов *A. baumannii* путем сопоставления получаемых масс-спектров с имеющимися базами данных. Анализ производили с помощью программного пакета *MALDI Biotyper 2,0* (Германия, «Bruker»). Математические модели для классификации масс-спектров, накопленных для разных групп *MDR A. baumannii*, строили на основании генетического алгоритма кластеризации, являющегося модулем программы *ClinProTools 2,1*.

Результаты

В результате проведенного исследования среди 101 штамма *A. baumannii*, которые выделены у

Таблица 1

Количество штаммов *A. baumannii*, выделенных из различных патологических материалов онкологических больных

Патологические материалы	Количество штаммов <i>A. baumannii</i> (n=101)
Отделяемое нижних дыхательных путей	49 (48,5 %)
Раневое отделяемое	42 (41,6 %)
Прочие биоматериалы	10 (9,9 %)

Таблица 2

Виды анализируемых объектов больничной среды

Объекты больничной среды	Количество штаммов <i>A. baumannii</i> (n=52)
Смыв раковины	7 (13,5 %)
Постельное белье	4 (7,7 %)
Переходник аппарата ИВЛ	1 (1,9 %)
Стойка для капельницы	2 (3,8 %)
Стол прикроватный	16 (30,8 %)
Кровать, кушетка	8 (15,4 %)
Стол рабочий	6 (11,5 %)
Стерильный материал (упаковка)	1 (1,9 %)
Стол перевязочный	2 (3,8 %)
Спец. одежда медсестры	3 (5,8 %)
Спирометр	2 (3,8 %)

онкологических больных, было обнаружено 17 различных биотипов комплекса *A. baumannii/haemolyticus* (табл. 3). Из них 5 (29,4 %) биотипов *A. baumannii* были представлены «дикими» штаммами и имели чувствительность практически ко всем группам антибактериальных препаратов; 12 (70,6 %) биотипов представлены *MDR* штаммами. Однократно встречались 13 биотипов, двух- и трехкратно – 2 биотипа. Кроме того, 2 (11,8 %) из 17 биотипов *MDR* штаммов *A. baumannii* встречались многократно: 57 (56,4 %) штаммов из 101 были представлены биотипом 00062730; 26 (25,7 %) из 101 – биотипом 00062720.

Среди 52 штаммов *A. baumannii*, выделенных с объектов больничной среды, обнаружено 9 различных биотипов, из них 2 (22,2 %) биотипа были представлены «дикими» штаммами и имели чувствительность практически ко всем группам антибактериальных препаратов, 7 (77,8 %) биотипов представлены *MDR* штаммами. Однократно встречались 7 биотипов, многократно встречались 2 биотипа *MDR* штаммов *A. baumannii* из 9: 21 (39,6 %) штамм из 53 был представлен биотипом 00062730, 24 (45,3 %) из 53 – биотипом 00062720.

В целом, 83 (82,2 %) штамма *A. baumannii* из 101, выделенного из патологических материалов больных, и 45 (84,9 %) штаммов из 53, выделенных с объектов больничной среды, являются госпитальными и представлены биотипами 00062730 и 00062720. При оценке идентификационных тестов системы WalkAway установлено, что идентификационные коды биотипов 00062730 и 00062720 практически идентичны и отличаются только одним тестом: МІС к тобрамицину.

Таблица 3

Биотипы комплекса *A. baumannii* (*A. baumannii/haemolyticus* комплекса)

Виды биотипов	I ^a (n=101)	II ^b (n=53)
00062730	57 (56,4 %)	21 (39,6 %)
00062720	26 (25,7 %)	24 (45,3 %)
00066730	3 (2,9 %)	1 (1,9 %)
40066730	2 (1,9 %)	-
00020620	1 (0,9 %)	-
40020620	1 (0,9 %)	-
00020660	1 (0,9 %)	-
00020720	1 (0,9 %)	-
00060720	1 (0,9 %)	-
00060730	1 (0,9 %)	-
00062330	1 (0,9 %)	-
40062730	1 (0,9 %)	-
00066720	1 (0,9 %)	1 (1,9 %)
00066770	1 (0,9 %)	1 (1,9 %)
00020620	1 (0,9 %)	-
42060660	1 (0,9 %)	-
42066730	1 (0,9 %)	-
00060620	-	1 (1,9 %)
02062720	-	1 (1,9 %)
02062620	-	1 (1,9 %)
02062730	-	1 (1,9 %)

Примечание: I^a – биотипы штаммов *A. baumannii*, выделенные от онкологических больных; II^b – биотипы штаммов *A. baumannii*, выделенные с объектов больничной среды.

Таблица 4

Количество и чувствительность штаммов *A.baumannii* с биотипами 00062730 и 00062720

Антибиотики	Биотипы/количество чувствительных штаммов (n=128)		MIC mcg/ml
	00062730 (n=78)	00062720 (n=50)	
Ампициллин/сульбактам	6 (7,7 %)	0 (0 %)	<=8
Левифлоксацин	37 (47,4 %)	21 (42,0 %)	<=2
Моксифлоксацин	40 (51,3 %)	17 (34,0 %)	<=0,5
Цефтазидим	0 (0 %)	7 (14,0 %)	<=8
Цефепим	0 (0 %)	25 (50,0 %)	<=8
Имипенем/циластатин	0 (0 %)	0 (0 %)	<=4
Меропенем	0 (0 %)	0 (0 %)	<=4
Тетрациклин	18 (23,1 %)	19 (38,0 %)	<=4
Колистин	78 (100 %)	50 (100 %)	-

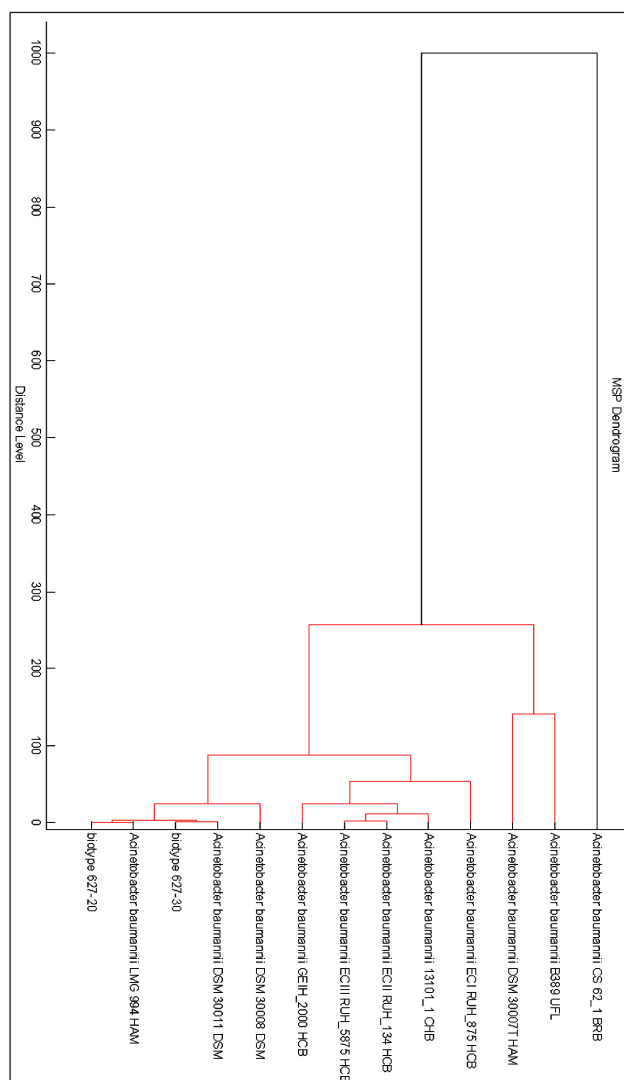


Рис. 1. Сопоставление биотипов *MDR A. baumannii* 00062730 и 00062720 с коллекционными штаммами *A. baumannii* в системе MALDI-TOF BIOTYPER

Были оценены показатели чувствительности штаммов *A.baumannii*, представленных биотипами 00062730 и 00062720 (табл. 4). Далее с целью сопоставления биотипов 00062730 и 00062720 был выполнен кластерный анализ изолятов, который с высокой степенью вероятности отражает истинные филогенетические отношения изучаемых штаммов, на основе которого построена дендрограмма (MSP Dendrogram) (рис. 1). Был проведен совокупный анализ 14 штаммов *MDR A. baumannii* с биотипом 00062720, 37 штаммов *MDR A. baumannii* с биотипом 00062730 и коллекционных масс-спектров, заложенных в базе MALDI Biotyper. В результате биотип 00062720 и биотип 00062730 образовали два отдельных масс-спектрометрических пика, объединяющихся в единую ветвь. Штаммы с биотипом 00062730 были наиболее близки с коллекционным масс-спектром – *Acinetobacter baumannii* DSM 30011 DSM и составили одну ветвь. Штаммы с биотипом 00062720 идентичны с коллекционным масс-спектром – *Acinetobacter baumannii* LMG 994 NAM и также составили одну ветвь. Внутри биотипов 00062720 и 00062730 штаммы имеют высокое филогенетическое родство, поскольку образовали единые масс-спектрометрические пики: biotype 627-20 и biotype 627-30.

Таким образом, 90,2 % штаммов *MDR A.baumannii*, циркулирующих в нашей клинике, являются госпитальными, филогенетически близкими штаммами. Передача этих штаммов от больного к больному осуществляется посредством кросс-контаминации с помощью объектов больничной среды. В данном случае организация грамотного прерывания путей передачи инфекции и строгое соблюдение правил асептики и антисептики являются действенным методом профилактики внутрибольничных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013. Т. 24, №. 3–4. С. 46–49.
 2. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 252 с.

3. Григорьевская З.В., Дьякова. С.А. Формирование и распространение резистентных микроорганизмов в клиниках – всемирная проблема // Антимикробная терапия внутрибольничных инфекций / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. М., 2014. 326 с.
 4. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М., 2009. 472 с.

5. Ильина Е.Н. Создание интегрированной геномно-протеомной системы для типирования и изучения патогенов бактериальной и вирусной природы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 264 с.

6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (18.01.2016).

7. Chan J.M., Halachev M.R., Loman N.J., Constantinidou C., Pallen M.J. Defining bacterial species in the genomic era: insights from the genus *Acinetobacter* // BMC Microbiology. Vol. 12. P. 302. doi: 10.1186/1471-2180-12-302.

8. Fishbain J., Peleg A.Y. Treatment of *Acinetobacter* infections // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 51 (1). P. 79–84. doi: 10.1086/653120.

9. Tak-chiu W.U. Carbapenem-resistant or Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – a Clinical's perspective // The Hong Kong Medical Diary. 2011. Vol. 16 (4). P. 6–9.

10. Vila J., Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9 (4). P. 587–599. doi: 10.1517/14656566.9.4.587. Review.

Поступила 20.01.16

Принята в печать 22.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

Дьякова Светлана Андреевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: dyacova_bact@mail.ru.

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EPIDEMIOLOGY OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS CAUSED BY HIGHLY RESISTANT STRAINS IN CANCER PATIENTS

Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova, S.A. Dyakova, N.V. Dmitrieva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru

Abstract

The problem of the prevalence of multiple drug resistant (MDR) strains of *Acinetobacter baumannii* in hospitals is a major challenge for cancer centers. To organize the measures for interrupting nosocomial transmission and spread of nosocomial pathogens, it is important to determine the identity of the circulating strains of microorganisms. Assessment of the true phylogenetic relationships of the studied strains is possible by means of a cluster analysis of the isolates, followed by the construction and analysis of MSP Dendrogram in MALDI-TOF BIOTYPER system.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, *multy-drug-resistance*, *nosocomial transmission*, *nosocomial pathogens*, *identity of strains*, *MSP Dendrogram*, *MALDI-TOF BIOTYPER*.

REFERENCES

1. Grigorievskaya Z.V. Urgency of the problem of hospital infections in cancer patients // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.. 2013. Vol. 24 (3–4). P. 46–49. [in Russian]

2. Grigorievskaya Z.V. Treatment strategy for nosocomial infections caused by resistant microorganisms in a cancer center. DSc thesis. M., 2015. 252 p. [in Russian]

3. Grigorievskaya Z.V., D'yakova S.A. Occurrence and distribution of resistant microorganisms in hospitals as a worldwide problem // Antimicrobial therapy for hospital-acquired infections / Eds. N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova. M., 2014. 326 p. [in Russian]

4. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. M., 2009. 472 p. [in Russian]

5. Il'ina E.N. Creation of integrated genomic-proteomic system for typing and study of pathogens of bacterial and viral nature. DSc thesis. M., 2009. 264 p. [in Russian]

6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (18.01.2016).

7. Chan J.M., Halachev M.R., Loman N.J., Constantinidou C., Pallen M.J. Defining bacterial species in the genomic era: insights from the genus *Acinetobacter* // BMC Microbiology. Vol. 12. P. 302. doi: 10.1186/1471-2180-12-302.

8. Fishbain J., Peleg A.Y. Treatment of *Acinetobacter* infections // Clin. Infect. Dis. 2010. Vol. 51 (1). P. 79–84. doi: 10.1086/653120.

9. Tak-chiu W.U. Carbapenem-resistant or Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – a Clinical's perspective // The Hong Kong Medical Diary. 2011. Vol. 16 (4). P. 6–9.

10. Vila J., Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9 (4). P. 587–599. doi: 10.1517/14656566.9.4.587. Review.

Received 26.01.16

Accepted 29.03.16

ABOUT THE AUTHORS

Grigorievskaya Zlata V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-code: 4416-5191.

Petukhova Irina N., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2875.

Dyakova Svetlana A., physician-microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: dyacova_bact@mail.ru.

Dmitrieva Natalia V., MD, Professor, Head of Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research center (Moscow, Russian Federation). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests