

УДК: 616.9:579.842.16Klebsiella-036.22-082]:001.8(571.62)"2017/2021"

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* И СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ИСМП)

А.П. Бондаренко¹, О.Е. Троценко¹, Т.А. Зайцева², Т.Н. Каравянская², П.В. Копылов⁴, Ю.А. Гарбуз³, Е.Н. Присяжнюк³, И.В. Чишагорова³, Т.Н. Тригорлова³, М.Ю. Бобровникова⁵, Л.А. Запругалова⁵

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,
г. Хабаровск;

г. Хабаровск;

²Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск;

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», г. Хабаровск;

⁴Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области, г. Биробиджан;

⁵КГБУЗ «Городская клиническая больница № 10» МЗ Хабаровского края, г. Хабаровск

Представлены результаты этиологической диагностики и эпидемиологической оценки ситуаций, имевших место в 2017 – 2018 гг. и в 2021 г. Первая из них – длительный очаг респираторных заболеваний и пневмоний в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных (БИП) с числом пострадавших 166 человек (150 больных и 16 сотрудников). Зарегистрированы летальные исходы. Основные возбудители – вирус гриппа В, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Выделены другие бактериальные возбудители, все – без признаков множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). При исследовании аутопсийного материала (ткань легкого от больного, умершего от пневмонии) выделена *K. pneumoniae* с МЛУ и продукцией БЛРС, сформировавшаяся в больничной среде. Вторая ситуация – гнойно-септическая инфекция (ГСИ) среди новорожденных (12 детей) в роддоме г. Хабаровска. Во этом случае фенотипическое и молекулярно-биологическое типирование установили различия у штаммов, выделенных от детей (*K. pneumoniae* БЛРС+, RAPD-тип А) и от персонала (чувствительные к антибиотикам, но гипермукоидные, различные RAPD-типы – В, С, D). Обосновано развитие двух самостоятельных клебсиеллезных эпидемических процессов среди новорожденных и персонала в условиях акушерского стационара. Третья ситуация – возникновение пневмоний в 2020-2021 гг., ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2. В период пандемии нового коронавируса в 2021 году исследованы 106 проб аутопсийного материала, полученного от больных при летальных исходах пневмоний. Выявлено преобладание карбапенемустойчивых *K. pneumoniae* (43,4%), пришедших на смену БЛРС-вариантам. Таким образом, показана эффективность целенаправленного применения некоторых бактериологических и молекулярно-биологических методов и приемов для научно обоснованной оценки различных эпидемиологических ситуаций.

Ключевые слова: ЛПУ, ИСМП, *K. pneumoniae*, методы и приемы диагностики, фенотип, генотип, аутопсийный материал, эпидемиологическая оценка ситуации

MICROBIOLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL METHODS IN EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS CAUSED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

A.P. Bondarenko¹, O.E. Trotsenko¹, T.A. Zaitseva², T.N. Karavyankaya², P.V. Kopilov⁴, Yu.A. Garbuz³, E.N. Prisyazhnik³, I.V. Chishagorova³, T.N. Trigorlova³, M.Yu. Bobrovnikova⁵, L.A. Zapregalova⁵

¹FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk;

²Khabarovsk krai Rospotrebnadzor regional office, Khabarovsk;

³FBUZ "Center of hygiene and epidemiology of the Khabarovsk krai"; Khabarovsk;

⁴Jewish autonomous region Rospotrebnadzor regional office, Birobidzhan;

⁵KGBUZ "Municipal clinical hospital № 10" of the Ministry of healthcare of the Khabarovsk krai; Khabarovsk

Current article presents results of epidemiological diagnosis and epidemiological assessment of events that took place in years 2017-2018 and in year 2021. First of them was a long-lasting outbreak of respiratory diseases and pneumonia in the Birobidzhan psychoneurological asylum with number of affected patients equaled 166 people (150 patients and 16 staff members). Fatal outcomes were registered. Main pathogens were as follows – Influenza virus B, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Other bacteriological pathogens were also identified and all of them did not have signs of multiple drug resistance (MDR). Evaluation of autopsy material (lung tissue of patient that died from pneumonia) showed presence of *K. pneumoniae* with MDR and ESBL-production formation of which was associated with hospital environment. Second situation was associated with development purulent-septic infection among newborns (12 children) in an obstetric hospital of the Khabarovsk city. Phenotypical and molecular-biological typing showed differences between the strains isolated from children (*K. pneumoniae* ESBL +, RAPD-type A) and staff members (strains sensitive to drugs of different RAPD-types – B, C, D but hypermucoviscous,). Two independent strains of *K. pneumoniae* among newborns and staff members that caused outbreak in an obstetric hospital were detected. Third situation – formation of pneumonia outbreaks associated with SARS-CoV-2 during years 2020-2021. During the period of new coronavirus pandemic in year 2021 a total number of 106 samples of autopsy material obtained from patients with pneumonia were examined. Prevalence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (43.4%) that replaced ESBL-variants was observed. Efficiency of task-oriented utilization of bacteriological and molecular-biological methods and techniques in order to provide scientifically grounded evaluation of different epidemiological situations was showed.

Key words: healthcare facilities, healthcare associated infections, *K. pneumoniae*, diagnostic methods and techniques, phenotype, genotype, autopsy material, epidemiological assessment of situation

Введение

Многочисленные сведения литературы и наш опыт этиологической диагностики случаев заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, а также гнойно-септических заболеваний, возникших в различных лечебных учреждениях, свидетельствуют о возрастающей роли грамотрицательных бактерий рода *Klebsiella* в этиологии многих заболеваний [2].

В научных публикациях отражена роль клебсиелл в развитии госпитальных инфекций [3]. В современных условиях *K. pneumoniae* является ведущим патогеном в инфекционной патологии. Расширились возможности бактериологической и молекулярно-биологической диагностики по внутривидовой дифференциации клебсиелл [7,12]. Однако, методы и приемы бактериологической диагностики, а также интерпретация ее результатов при проведении эпидемиологического расследования в каждом конкретном случае имеют свои особенности.

В настоящей статье приведены результаты собственных наблюдений по трактовке некоторых эпидемиологических ситуаций, обусловленных *K. pneumoniae*, на основании данных микробиологических и молекулярно-биологических исследований.

Цель исследования: представить оценку некоторых эпидемиологических ситуаций, возникших в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) и обусловленных *K. pneumoniae*, с учетом данных микробиологических и молекулярно-биологических исследований.

Материалы и методы

На примерах трёх эпидемиологических ситуаций дан сравнительный анализ роли *K. pneumoniae* и показано изменение характера лекарственной устойчивости данного возбудителя в этиологии вспышечной заболеваемости в ЛПУ различного профиля и в разные годы наблюдений.

Так, представлены результаты этиологической диагностики и эпидемиологической оценки длительного очага респираторных инфекций и пневмоний, сформировавшегося в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных (БИП) в марте-апреле 2018 г. В эпидемический процесс вовлечены 166 человек, в том числе 150 больных и 16 сотрудников интерната. Зарегистрированы летальные случаи.

Исследование методом ПЦР проведено всем заболевшим в целях обнаружения нуклеиновых кислот вирусных, атипичных респираторных возбудителей и некоторых бактериальных агентов (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*).

Проведено бактериологическое обследование (назофарингеальные мазки) 54 подопечных БИП, 26 лиц из числа персонала больницы, а также санитарно-бактериологическое исследование больничной среды (75 смывов) и химический анализ дезинфицирующих растворов (30 проб). Исследован аутопсийный материал (ткань легких) от двух умерших от пневмонии пациентов.

Поводом для обширного вирусолого-бактериологического обследования больных, персонала больницы, исследования внешней среды послужила регистрация в БИП летальных исходов пневмоний, ранее не имевших места при наступлении сезонных подъемов заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Еще одна эпидемиологическая ситуация, этиологически связанная с *K. pneumoniae*, была зарегистрирована в период с 15 августа по 14 сентября 2017 г. в одном из роддомов г. Хабаровска. Среди пострадавших – 12 новорожденных детей. В период расследования вспышки было проведено бактериологическое обследование детей, переведенных в Перинатальный центр для лечения (12 человек), а также персонала роддома (71 человек).

Также, в период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (с апреля по июнь 2021 г.) представлены результаты исследования аутопсийного материала, полученного от 106 пациентов одного из ЛПУ г. Хабаровска, у которых внебольничная пневмония закончилась летальным исходом.

Микробиологическое исследование выполнено классическим методом. Идентификацию выделенных патогенов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) проводили в баканализаторе Vitek Compact.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Microsoft Excel (2013). Вычисляли средние значения (M), стандартное отклонение от среднего (m), доверительный интервал (ДИ).

Результаты исследования и обсуждение

БИП относится к учреждениям группы риска, характеризующимся более высокими показателями заболеваемости и смертности, по сравнению с населением в целом [15,16]. Этому способствуют контингент больных с психическими расстройствами, сопутствующая соматическая патология, частое перемещение больных в городские соматические или инфекционные стационары и обратно, что повышает риск заноса инфекции в интернат. Статус интерната – учреждение длительного содержания (УДС) закрытого типа. В таких учреждениях зачастую возникают ситуации, способствующие возникновению госпитальных инфекций. В период с 15.03.2018 г. по 22.04.2018 г. в эпидемический процесс респираторных инфекций и пневмоний вовлечены 166 человек, в том числе 150 больных из 523 обитателей БИП – 28,7% [24,8-32,6%] и 16 человек персонала БИП. У 33 лиц из 150 больных БИП диагностирована пневмония – 22, 0% [15,0-28,6%] и у 117 человек – 78,0% [71,0-85,0%] – грипп и ОРВИ. Среди 16 заболевших сотрудников у 3 человек – 18,8% [4,1-40,9%] диагностирована пневмония и у 13 – 81,2% [59,1-95,9%] – ОРВИ и грипп.

Из 166 зарегистрированных случаев заболеваний лабораторно подтвержден грипп типа В и А у 69 человек – 41,6% [34,1-46,6%], в одном случае – 0,6% [0,16-3,77%] выявлен риновирус. Методом ПЦР установлен также бактериальный компонент (ко-инфекция) в этиологии заболевания: *S. pneumoniae* – от 55,6% [32,9-77,2%] до 3,8% и *H. influenzae* – от 44,4% [36,9-52,0%] до 16,1% [10,9-27,1%] случаев на разных временных этапах исследования.

При бактериологическом исследовании клинических проб от больных *S. pneumoniae* и *H. influenzae* также выявлены, но в значительно меньшем числе случаев. Выделены и другие бактериальные патогены: *S. aureus*, *Candida albicans*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter spp*, *Proteus*, неферментирующие бактерии (НФБ). При этом среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов не были выявлены варианты с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к антимикробным препаратам (АМП), обладающие повышенным эпидемическим потенциалом.

При бактериологическом и вирусологическом исследовании двух проб аутопсийного материала, полученного от умерших (спустя месяц от начала регистрации очага) больных, было выявлено следующее: в одном случае обнаружены РНК вируса гриппа В, ДНК *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в высокой концентрации в легких и бронхах. В другом случае из крови и легких выделена *K. pneumoniae* – продуцент бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), устойчивый к 12 АМП из 17 испытанных препаратов, чувствительный к амикацину, левомицетину, имипенему и меропенему [5].

Выделение и распространение изолята класса *MDR* (*multy - drag resistance*) с продукцией БЛРС является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о значительном уменьшении эффективности большой группы лекарственных препаратов, применяемых при лечении заболевания в лечебном учреждении. Штаммы такого типа могут формироваться в больничной среде или в условиях закрытого коллектива. По мнению ведущих специалистов по клинической лабораторной диагностике (г. Смоленск), посмертное исследование, обнаружение лекарственноустойчивых

форм в аутопсийном материале может дать информацию о распространении штаммов с МЛУ в лечебном учреждении [10].

Следует учесть, что в начальном периоде возникновения респираторных заболеваний в очаге БИП при бактериологическом исследовании аутопсийного материала также была выявлена *K. pneumoniae*, но лекарственные маркеры у выделенной культуры не были определены.

Таким образом, посмертное культивирование аутопсийного материала, выделение и идентификация патогенов, определение фенотипа их чувствительности к АМП представляется важным для контроля за внутрибольничными инфекциями.

В подтверждение предположения о формировании внутрибольничного штамма в БИП следует заключить: наличие множественных факторов риска у наблюдаемого контингента длительного содержания в учреждении психоневрологического профиля обусловило массивность и длительность регистрации очага респираторных заболеваний и пневмоний с вовлечением подопечных интерната и персонала учреждения. Существенным моментом в поддержании эпидемического процесса в очаге следует считать неоднократную госпитализацию больных в лечебные учреждения города, в которых выявлен ряд факторов, способствующих формированию ИСМП:

- постоянное наличие источников инфекции среди пациентов и сотрудников;
- выявление клинически значимых штаммов бактерий (*S. aureus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*) в смывах из внешней среды больничных учреждений;
- сниженная концентрация дезинфицирующих растворов в 60% проб, отобранных в ЛПУ;
- неотработанная система антисептики рук персонала в ЛПУ, что подтверждается фактом обнаружения бактерий в 4-х пробах смывов с рук персонала и в 1 пробе, взятой с полотенца;
- выделение с рук медсестры РАО ЛПУ лекарственноустойчивого карбапенемрезистентного штамма *Pseudomonas aeruginosa*, что характеризует больничную среду как потенциально опасную в плане формирования ИСМП.

Больничная среда должна быть безопасной и для пациентов, и для персонала. Обеспечение безопасного пребывания пациентов и персонала в медицинских учреждениях - одна из первостепенных задач здравоохранения.

Еще одна эпидемиологическая ситуация, этиологически связанная также с *K. pneumoniae*, была зарегистрирована в период с 15 августа по 14 сентября 2017 г. в одном из роддомов г. Хабаровска. Среди пострадавших – 12 новорожденных детей.

Трое из них заболели в день выписки из роддома, двое – в 1-й день после выписки, двое – на 2-й и 3-й день, двое – на 7-й день, один – на 14-й день и один – на 19-й день после выписки. Среди диагнозов у новорожденных – инфекции, специфичные для перинатального периода: омфалит, конъюнктивит, флебит пупочной вены, подкожный панариций, врожденная патология слезно-носового канала, осложнившаяся дакриоциститом. В двух случаях диагностирована пневмония. В одном случае развился сепсис, некротизирующий энтероколит, септический шок и летальный исход.

После роддома дети поступали в КГБУЗ "Перинатальный центр" г. Хабаровска. Случаи заболеваний были установлены среди детей, находившихся в трех отделениях и разных палатах в пределах одного отделения роддома. Клиническая картина гнойно-септических инфекций (ГСИ) характеризовалась локальными проявлениями, наличием симптомов интоксикации, повышением температуры тела выше 38°C, в некоторых случаях – кашлем, одышкой. Заболевания протекали в среднетяжелой форме, у части больных – в тяжелой. В период расследования вспышки было проведено бактериологическое обследование детей, переведенных в Перинатальный центр для лечения (12 человек), а также персонала роддома (71 человек).

От новорожденных выделены 24 изолята ПБА, в том числе:

- от 5 младенцев: *K. pneumoniae* - из ротоглотки, носоглотки, пупочной раны, мочи, мокроты, в том числе у 4 детей возбудитель выделен из 2 локусов, а также у 3 детей – в сочетании с *S. aureus* и *Candida albicans* (14 изолятов);
- от 4 детей: *S. aureus* - из разных локусов (5 изолятов);
- от 1 ребенка: *Enterobacter* - из ротоглотки, *Enterococcus* - из пупочной раны (2 изолята);
- от 2 детей: *Streptococcus pyogenes* – из крови, выпота брюшной стенки, пупочной раны (3 изолята).

При обследовании персонала роддома (71 человек) от 13 человек из ротоглотки выделен *S. aureus* с интенсивным обсеменением 10⁴ КОЕ/тампон (18,3±4,6% случаев).

У 6 сотрудников роддома выделена *K. pneumoniae* (8,5±3,3% случаев), в том числе у 4 – из ротоглотки или носоглотки, у 2 человек (младший медицинский персонал) – из мочи, в том числе у одной санитарки – из 2 локусов (7 изолятов).

Установлено, что все 20 штаммов *S. aureus*, выделенных от детей и взрослых, не относились к группе метициллин-резистентных (MRSA) вариантов, были чувствительны к большинству АМП, группировались в 4 фенотипа по лекарственным маркерам. Такие штаммы часто сопровождают ГСИ, но не обладают эпидемическим потенциалом.

Напротив, две группы штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от 5 новорожденных (1 группа) и 6 сотрудников акушерского стационара (2 группа), различались по признаку лекарственной устойчивости (таблица 1).

Таблица 1.

Фенотипическая и молекулярно-биологическая характеристика штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от новорожденных и персонала роддома в Хабаровске (август-сентябрь 2017 г.)

Пациент	Возраст	Локус	ГМ *	RAPD-тип	К-тип	Гены вирулентности			Устойчивость к АМП
						rmpA	aerI	wabG	
новорожденная	14 дней	зев	-	A	ND*	+	+	+	amp, ams, cxm, caz, cro, fep, gen, tet, chl, tmp
новорожденная	1 день	пупочная рана	-	A	ND	-	-	+	amp, ams, cxm, caz, cro, fep, gen, tet, chl, tmp
новорожденная	1 день	зев	-	A	ND	-	-	+	amp, ams, cxm, caz, cro, fep, gen, tet, chl, tmp
новорожденный	20 дней	мокрота	-	A	ND	-	-	+	amp, ams, cxm, caz, cro, fep, tet, chl
новорожденный	20 дней	зев	-	A	ND	-	-	+	amp, ams, cxm, caz, cro, fep, tet, chl
сотрудник	70 лет	моча	-	B	K1	+	+	+	amp
сотрудник	70 лет	нос	+	B	K1	+	+	+	amp
сотрудник	52 года	зев	+	C	K1	+	+	+	amp, cxm
сотрудник	-	зев	+	B	K1	+	+	+	amp, cxm
сотрудник	-	нос	-	D	ND	+	+	+	amp

Примечание ГМ – гипермукоидный фенотип; ND - не определяется в ПЦР на *wzy*-гены K1, K2, K5, K20, K54, K57. *amp* – ампициллин, *ams* – ампициллин/сульбактам, *cxm* – цефуроксим, *cro* – цефтриаксон, *caz* – цефтазидим, *fep* – цефепим, *tet* – тетрациклин, *chl* – хлорамфеникол, *gen* – гентамицин, *tmp* - триметоприм

Штаммы от новорожденных относились к типичным госпитальным вариантам – продуцентам бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Из 22 испытанных АМП штаммы проявляли устойчивость к большинству бета-лактамовых антибиотиков, включая ингибиторзащищенный амоксицилин и цефалоспорины 3-4 поколений, и были чувствительны только к 4 препаратам: амикацину, левофлоксацину, меропенему, имипенему.

Штаммы от персонала были чувствительны практически ко всем испытанным АМП, кроме ампициллина и цефуроксима.

Для установления различий или сходства между двумя группами штаммов было проведено *RAPD-PCR*-типирование (метод случайно амплифицируемых полиморфных фрагментов ДНК), выявление признака гипермукоидного фенотипа, определение капсульных типов, генов вирулентности (*rmpA*, *aerI*, *wabG*), маркеров лекарственной устойчивости, чувствительности к лабораторным фагам. По этим характеристикам все 5 штаммов, выделенных от новорожденных, относились к единственному типу А; не обладали признаком «гипермукоидного фенотипа»; по капсульному типу вошли в категорию ND (не определяются с праймерами на *wzy*-гены K1, K2, K5, K20, K54 и K57); в 4 случаях обладали только 1 геном вирулентности *wabG*; были не чувствительны к экспериментальным фагам *KpV41*, *KpV74*, *KpV289* и устойчивы к 8–10 АМП. Эти результаты позволяют заключить, что штаммы, выделенные от новорожденных, составляют довольно однородную группу, что указывает на определенную эпидемиологическую связь между заболеваниями.

Штаммы 2-й группы, выделенные от персонала, напротив, относились к другим 3 *RAPD*-типам (B, C, D); 3 из 5 штаммов обладали признаком «гипермукоидного фенотипа»; все 5 штаммов относи-

лись к капсульным типам *K1* и *ND*; 4 штамма обладали 3 факторами вирулентности, чувствительностью к экспериментальным фагам и большинству АМП. То есть штаммы 2-й группы представляли собой разнородную по генотипам и другим свойствам группу клебсиелл, что свидетельствует об их отличии от штаммов 1-й группы и об отдельных источниках инфицирования для каждого выделителя *K. pneumoniae* из числа персонала роддома.

Таким образом, детальное фенотипическое и молекулярно-биологическое изучение штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от младенцев и от персонала роддома, – важный этап в анализе полиэтиологичной ситуации, сложившейся в роддоме. Его результаты выявляют существенные различия между двумя группами штаммов, акцентируют внимание на преобладающем и агрессивном патогене (*K. pneumoniae*), выделенном от новорождённых, а также свидетельствуют о самостоятельных эпидемических процессах клебсиеллёзной инфекции, сформировавшихся в больничной среде роддома среди новорождённых и носителей из числа персонала [4].

Таким образом, установлено, что в роддоме Хабаровска в августе–сентябре 2017 г. имел место полиэтиологичный очаг ГСИ с множественными случаями заболеваний. Преобладающий возбудитель – *K. pneumoniae* – полирезистентный продуцент β-лактамаз расширенного спектра действия, относящийся к единому генотипу А (RAPD-типирование).

Особенностью вспышки явились отличия фенотипических и молекулярно-биологических свойств 2 групп штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от новорождённых и персонала, что свидетельствовало о самостоятельных эпидемических процессах клебсиеллёзной инфекции, сформировавшихся в больничной среде роддома среди новорождённых и носителей из числа персонала.

Источник инфекции не установлен. Механизмы распространения – аэрогенный и контактный. Вероятные факторы передачи – воздушная среда, предметы окружающей больничной среды, руки персонала в родильном и детском отделениях, контаминированные *K. pneumoniae*. Нарушения санитарно-эпидемиологических правил в роддоме, выявленные в ходе расследования вспышки ГСИ, могли способствовать формированию групповой заболеваемости, связанной с ИСМП.

В современный период пандемического распространения нового коронавируса *K. pneumoniae* является ведущим бактериальным возбудителем внебольничных пневмоний как в группе "Covid+" заболеваний (ко-инфекция), так и в группе "Covid-" пневмоний. Однако, отмечена кардинальная эволюция бактериального возбудителя: практически не выявляются БЛРС+ штаммы *K. pneumoniae*. Повсеместное использование АМП резерва из группы карбапенемов (имипенема, меропенема, эртапенема) привело в настоящее время к формированию и широкому распространению карбапенемостойчивых штаммов *K. pneumoniae* и других грамотрицательных патогенов (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* и др.) [1,11]. Признак карбапенемостойчивости является показателем экстремальной устойчивости штаммов возбудителей, так как зачастую появление устойчивости к карбапенемам запускает механизм ассоциированной устойчивости к большой группе антибиотиков, относящихся к разным классам АМП. Гены карбапенемаз часто сцеплены с другими детерминантами антибиотикорезистентности, так как включены в состав интегронов, локализованных в плаزمиде или транспозонах, которыми бактерии могут легко обмениваться [13].

Интенсивное распространение карбапенемрезистентности происходит, главным образом, вертикально внутри одной популяции микроорганизмов в составе отдельных клональных групп [17,18]. Горизонтальный перенос генов карбапенемаз обеспечивает генетический обмен между микроорганизмами разных видов, что при передаче генетической информации может стать причиной появления новых экстремально резистентных вариантов, способных вызвать тяжелые инвазивные инфекции [14].

Как указывалось в настоящей статье, в условиях пандемии COVID-19 бактерии с множественной лекарственной устойчивостью выявляются в клинических пробах у больных ВП, госпитализированных в крупные многопрофильные клиники, где в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с разнообразными формами респираторной поддержки пациентов концентрируются тяжелые больные, которые впоследствии становятся «резервуаром» антибиотикорезистентных штаммов, а в ОРИТ формируются условия для нозокомиальных инфекций, зачастую заканчивающихся летальными исходами [6,8,9].

В таблице 2 представлены результаты исследования аутопсийного материала, полученного от 166 пациентов одного из ЛПУ г. Хабаровска, у которых внебольничная пневмония закончилась летальным исходом в период с апреля по июнь 2021 г.

Результаты бактериологического исследования аутопсийного материала (ткань легких) больных, умерших от пневмонии в апреле – июне 2021 г. (N=106)

Период исследования	Пробы	Возбудители				
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
апрель – июнь 2021 г. 106 проб	число проб с ПБА	46 43,4%	39 36,8%	19 17,9%	6 5,7%	9 8,5%
	из них ПБА с МЛУ	38 82,6%	39 100,0%	17 89,5%	4 66,7%	1 MSRA 11,1%
	в т. ч. Carb R	35 76,1 %	39 100,0%	9 47,4%	4 66,7%	-

В этот период *K. pneumoniae* занимает лидирующее положение (43,4% случаев), на втором месте находится *Acinetobacter baumannii* (36,8%), следующие позиции занимают *E. coli* (17,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%), *S. aureus* (8,5%).

Все грамтрицательные возбудители представлены вариантами с МЛУ, при этом резистентность обеспечивают карбапенемустойчивые штаммы не только среди *K. pneumoniae* (76,1% всех случаев клебсиеллезной инфекции), но и среди *Acinetobacter* (100,0% случаев), *Pseudomonas aeruginosa* (66,7%) и *E. coli* (47,4% случаев).

Заключение

Приведенные материалы свидетельствуют об эффективности применения некоторых микробиологических и молекулярно-биологических методов и приемов для научно обоснованной оценки различных эпидемиологических ситуаций.

В первом случае прием посмертного культивирования аутопсийного материала от больных БИП, умерших от пневмонии, позволил выявить *K. pneumoniae* БЛРС+, а, следовательно, циркуляцию штаммов клебсиелл с МЛУ, сформировавшихся в больничной среде, что, наряду с другими факторами, способствовало летальным исходам пневмоний в БИП.

Во втором случае в период расследования вспышки ГСИ выявление фенотипических признаков и целого ряда молекулярно-биологических детерминант позволило установить различия между двумя группами штаммов клебсиелл, выделенных в акушерском стационаре от новорожденных и персонала, и обосновать развитие двух самостоятельных эпидемических процессов клебсиеллезной инфекции, сформировавшихся в больничной среде роддома среди новорожденных и персонала.

Материалы изучения штаммов клебсиелл, выделенных в период пандемии коронавируса из аутопсийного материала больных, умерших от пневмонии, выявили эволюцию штаммов клебсиелл. Карбапенемустойчивые штаммы пришли на смену БЛРС+ штаммам, что сопровождалось выходом этого патогена на ведущие позиции в инфекционной патологии и ИСМП.

Литература

1. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 133-138.
2. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. - № 5. – С. 70-77.
3. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А. Некоторые аспекты развития эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (обзор литературы) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. - № 36. – С. 92-97.
4. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Каравянская Т.Н., Присяжнюк Е.Н., Алекминская И.М., Тригорлова Т.Н., Ардашева Т.А., Асташкин Е.И. Эпидемиологическая оценка инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, выявленных в акушерском стационаре Хабаровска // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. - № 2 (10). – С. 15-24.
5. Бондаренко А.П., Шмыленко В.А., Троценко О.Е., Яцышина С.Б., Копылов П.В., Гарбуз Ю.А., Сапега Е.Ю., Базыкина Е.А. Длительный очаг респираторных заболеваний и пневмоний, сформировавшийся в Биробиджанском интернате для психоневрологических больных в марте-апреле 2018 года // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Вып. 81. – С. 27-37.
6. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Мохов А.С., Колоджиева В.В., Мельцер А.А., Смирнова М.В., Хавлина Т.В., Оришак Е.А. Распространение мультиантибиотикорезистентных возбудителей инфек-

ций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационарах для лечения пациентов с COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 68-73.

7. Комиссарова Е.В., Воложанцев Н.В. Гипервирулентная *Klebsiella pneumoniae* – новая инфекционная угроза // Инфекционные болезни. – 2019. - № 17(3). – С. 81- 89.

8. Маржохова А.Р., Плоскирева А.А., Хараева З.Ф., Маржохова М.Ю., Балагова Л.Э., Иванова М.Р., Шомахова З.А., Пазова Ж.Ю. Характеристика больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по данным реанимационного отделения госпиталя № 1 г. Нальчика // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 37-42.

9. Руднов В.А., Багин В.А., Бельский ДВ. и др. Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. - № 23(1). - С. 17-25.

10. Середкина М.А., Кречикова А.И., Сухорукова М.В. Микробиологическое исследование аутопсийного материала и интерпретация его результатов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. - № 2(2). – С. 79-85.

11. Синопальников АИ. Пандемия COVID-19 «пандемия» антибактериальной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. - № 23(1). – С. 5-15.

12. Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. и др. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном медицинском центре г. Москвы с помощью секвенирования нового поколения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. - № 21(1). – С. 69-74.

13. Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Бонда Н.А. и др. Распространенность карбапенемазопродуцирующих *Klebsiella pneumoniae* в Гомельской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - № 4. – С. 53-58.

14. Тапальский Д.В., Петренёв Д.Р. Распространенность *Klebsiella pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. - № 19(2). – С. 139-144.

15. Чубаков Т. Туберкулез легких у больных психическими заболеваниями и наркоманиями: специальность 14.00.26 «Фтизиатрия»; 14.00.18 «Психиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Чубаков Тулеген; Кыргызский государственный медицинский институт. - Москва, 1992. – 33 с.

16. Эйсмонт Н.В. Организация комплексных противотуберкулезных мероприятий в стационарных учреждениях длительного пребывания (на примере психоневрологических интернатов Свердловской области): специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Эйсмонт Наталья Владимировна; ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. – Москва, 2002. – 23 с.

17. Gupta N., Limbago V.M., Patel J.B., et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention // Clin. Infect. Dis. – 2011. - № 53(1). – P. 60-67.

18. Woodford N., Turton J.F., Livermore D.M. Multiresistent Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance // FEMS Microbiol. Rev. – 2011. - № 35. – С. 736-755.

Сведения об ответственном авторе:

Бондаренко Альбина Павловна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник-заведующая лабораторией бактериальных инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора e-mail: adm@hniiem.ru