

ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ В РОССИИ *Klebsiella pneumoniae* ST147, ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ NDM-1 КАРБАПЕНЕМАЗУ, В ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

В.В. Шабанова¹, М.В. Краснова¹, С.А. Божкова¹, В.А. Агеевец², И.В. Лазарева², А.Н. Рукина¹, С.В. Сидоренко^{2,3}

¹ ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им.Р.Р. Вредена» Минздрава России ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427

² ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» ул. Профессора Попова д. 9, Санкт-Петербург, Россия, 197022

³ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015

Реферат

Описан первый случай выделения у пациента травматолого-ортопедического профиля (раневая инфекция после открытого перелома голени) штамма *Klebsiella pneumoniae* – продуцента карбапенемазы NDM-1. Идентичные изоляты были выделены в составе различных микробных ассоциаций дважды: первый раз на фоне терапии ампициллином/сульбактамом, второй раз – при рецидиве раневой инфекции на фоне терапии цефоперазоном/сульбактамом и ванкомицином. *K. pneumoniae* проявляла устойчивость ко всем бета-лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам, но сохраняла чувствительность к тигециклину и полимиксину В. Ген *bla*_{NDM-1} был детектирован методом ПЦР и секвенированием по Сэнгеру. На основании мультилокусного сиквенс-типирования изолят *K. pneumoniae* был отнесен к сиквенс-типу 147 (ST147). Эрадикация возбудителя, успешный остеосинтез костей голени и кожно-мышечная пластика обширной раны были осуществлены при терапии комбинацией диоксида и фосфомидина. Обнаружение в травматолого-ортопедическом стационаре *K. pneumoniae*, продуцирующей NDM-1 карбапенемазы, вызывает тревогу ввиду опасности формирования очагов внутрибольничного инфицирования и развития потенциально неизлечимой имплантат-ассоциированной инфекции.

Ключевые слова: открытый перелом костей голени, раневая инфекция, *K. pneumoniae*, карбапенемаза NDM-1.

Введение

В настоящее время в этиологической структуре раневых инфекций у пациентов травматолого-ортопедического профиля на долю грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* приходится от 4,1 до 27% случаев [2, 3, 5, 7]. В свою очередь, среди *Enterobacteriaceae* доминирует вид *Klebsiella pneumoniae*, который обычно выделяется в составе полимикробных ассоциаций. Антибиотикорезистентность возбудителей и малочисленность новых антимикробных агентов – насущные проблемы, особенно в травматологии и ортопедии. До недавнего времени в качестве надежных препаратов выбора для лечения инфекций, вызванных полирезистентными представителями *Enterobacteriaceae*, рассматривались карбапенемные антибиотики.

Однако в последние годы ситуация резко изменилась в худшую сторону в связи с появлением у *K. pneumoniae* устойчивости к карбапенемным антибиотикам, которая может быть обусловлена несколькими механизмами. В зарубежной научной медицинской литературе в последнее время появились сообщения о случаях выделения из клинического материала пациентов в ортопедической практике полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз, в том числе обладающих геном *bla*_{NDM-1} [9, 12]. Однако в доступной российской научной медицинской литературе к настоящему моменту не удалось обнаружить сообщений о детекции в России карбапенемаз NDM-типа у штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от пациентов травматолого-ортопедических клиник. Настоящее сообщение посвящено описанию

Шабанова В.В., Краснова М.В., Божкова С.А., Агеевец В.А., Лазарева И.В., Рукина А.Н., Сидоренко С.В. Первый случай выявления в России *Klebsiella pneumoniae* ST147, продуцирующей NDM-1 карбапенемазу, в травматолого-ортопедическом стационаре. *Травматология и ортопедия России*. 2015; (2):90-98.

Шабанова Валентина Владимировна. Ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427; e-mail: tichvin@yandex.ru

Рукопись поступила: 20.05.2015; принята в печать: 25.05.2015

первого в России случая выделения у пациента травматолого-ортопедического профиля (раневая инфекция после открытого перелома голени) *K. pneumoniae* – продуцента карбапенемазы NDM-1 (New Deli metallo-beta-lactamase).

Клинический случай

Пациент Ш., 27 лет, поступил в клинику РНИИТО им. Р.Р. Вредена (далее РНИИТО) с диагнозом: открытый оскольчатый перелом левой большеберцовой и левой малоберцовой костей в средней и нижней трети; обширная рвано-ушибленная инфицированная рана средней и нижней трети левой голени 2/3 окружности, осложненная некрозом, аппарат внешней фиксации левой голени. Из анамнеза болезни: за 2 недели до поступления в результате производственной травмы, сопровождавшейся падением в канализационный люк, получил открытый оскольчатый перелом обеих костей левой голени в средней и нижней трети; рвано-ушибленную рану в средней и нижней трети левой голени 2/3 окружности. При поступлении в стационар скорой помощи пациенту была выполнена первичная хирургическая обработка раны, наложен аппарат внешней фиксации и назначена эмпирическая антибактериальная терапия: цефазолин и ципрофлоксацин. В послеоперационном периоде отмечалась отрицательная клинико-лабораторная динамика, в области хирургического вмешательства сформировалась обширная рана с серозно-гнойным отделяемым, развился некроз мягких тканей. Через 2 недели после операции пациент был переведен в РНИИТО.

Status localis при поступлении: повязка промокла серозно-гнойным отделяемым, аппарат внешней фиксации стабилен, обширная рана средней и нижней третей левой голени под струпом. Швы состоятельны, удалены. Между краев раны серозно-гнойное отделяемое. Со дня поступления в РНИИТО пациент получал ампициллин/сульбактам (3/1,5 г/сут), инфузионную терапию для подготовки к операции.

На пятые сутки после поступления пациенту были выполнены радикальная хирургическая обработка инфекционного очага, некрэктомия, кожно-мышечная пластика свободным торако-дорсальным лоскутом, свободным расщепленным кожным трансплантатом. Тканевые биоптаты (n = 5) из области хирургического вмешательства доставлены в бактериологическую лабораторию для культурального исследования. С учетом тяжести и длительности выполненной операции (7 ч 30 мин), массивной кровопотери (1800 мл) и характера травмы монотерапия была изменена на комбинированную: цефопе-

разон/сульбактам (4/4 г/сут, соответственно) с амикацином (1,5 г/сут). Рану обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина и выполняли аппликации повязок с мазью «Левомеколь».

Однако на 5-е сутки после операции на фоне серозно-геморрагического отделяемого появился интенсивный ихорозный запах, пациент залихорадил до 38°C, лабораторно отмечали лейкоцитоз – 10,2·10⁹/л, прокальцитонин – 0,271 нг/мл, С-реактивный белок – 61,5 мг/л.

На 6-е сутки после радикальной хирургической обработки в результате бактериологического исследования из всех пяти образцов интраоперационных тканевых биоптатов были выделены *Acinetobacter baumannii*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA), *Corynebacterium sp.*; и только из одного, наряду с указанными микроорганизмами, дополнительно выделен штамм *K. pneumoniae* (табл. 1, 19.12.2012 г.). Была проведена коррекция АБТ, направленная на преодоление антибиотикорезистентности возбудителей в составе микробной ассоциации, выделенной из всех 5 биоптатов: в связи с отсутствием имипенема была увеличена суммарная доза цефоперазона до 6 г/сут, доза сульбактама оставлена прежней 4 г/сут и назначен ванкомицин (3 г/сут), дозу которого рассчитывали на массу тела пациента и контролировали по остаточной концентрации антибиотика в крови.

После коррекции антибактериальной терапии у пациента наблюдалось улучшение клинико-лабораторных показателей (нормализация температуры, количества лейкоцитов, прокальцитонин – 0,204 нг/мл, С-реактивный белок – 42,48 мг/л), что позволило через 3 суток перевести его из отделения реанимации в специализированное клиническое отделение для дальнейшего лечения и продолжения антибактериальной терапии в прежнем объеме. С 15-х суток после радикальной хирургической обработки отмечено значительное улучшение состояния раневой поверхности.

Однако на 21-е сутки у пациента вновь возникли признаки развития инфекции: лихорадка (38,8°C) и нарастание объема серозно-геморрагического раневого отделяемого, уровень С-реактивного белка – 26,6 мг/л. В результате бактериологического исследования раневого отделяемого вновь была выделена ассоциация полирезистентных возбудителей: MRSA и *Klebsiella pneumoniae* (табл. 1, 9.01.2013). Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективной в отношении полирезистентного штамма *A. baumannii*, но не позволила достичь эрадикации MRSA и *K. pneumoniae*.

Таблица 1

Бактериальные возбудители и их чувствительность к антибиотикам (ДДМ)

Антимикробные препараты	19.12.2012г.				09.01.2013г.	
	A. baumannii	S. aureus	Corynebacterium sp.	K. pneumoniae	S. aureus	K. pneumoniae
Аминогликозиды						
Амикацин	R	-	-	R	-	R
Гентамицин	R	R	-	-	R	-
Тобрамицин	R	-	-	R	-	R
Бета-лактамы антибиотики						
<i>Пенициллины</i>						
Ампициллин	-	-	-	R	-	R
Бензилпенициллин	-	R	R	-	R	-
Оксациллин	-	R	-	-	R	-
Пиперациллин/Тазобактам	R	-	-	R	-	R
Тикарциллин/Клавулановая кислота	-	-	-	R	-	R
Цефалоспорины						
Цефепим	-	-	-	R	-	R
Цефокситин (скрининг)	-	R	-	-	R	-
Цефоперазон/сульбактам	R	-	-	R	-	R
Цефтазидим	-	-	-	R	-	R
Цефтриаксон	-	-	-	R	-	R
Карбапенемы						
Меропенем	R	-	-	R	-	R
Имипенем	S	-	-	R	-	R
<i>Фторхинолоны</i>						
Левифлоксацин	R	-	-	-	-	-
Моксифлоксацин	-	R	-	R	R	R
Офлоксацин	R	-	-	R	-	R
Ципрофлоксацин	R	R	R	R	R	R
Препараты других групп						
Азтреонам	-	-	-	R	-	R
Ванкомицин	-	S	S	-	S	-
Клиндамицин	-	S	-	-	S	-
Линезолид	-	S	-	-	S	-
Рифампин	-	R	-	-	R	-
Тетрациклин	-	R	-	-	R	-
Триметоприм/Сульфаметоксазол	R	R	-	R	R	R
Фосфомицин	-	S	-	R	S	R
Эритромицин	-	S	-	-	S	-

Примечание: S – чувствительный; R – резистентный.

Далее была назначена комбинация антибиотика фосфомицина (6 г/сут) с диоксидином (0,4 г/сут) – единственным антисептиком, зарегистрированным для системного применения. Скорректированная терапия привела к очевидному разрешению симптомов инфекции, и положительная клинико-лабораторная динамика позволила на 36-е сутки после первой ревизионной операции провести хирургическую обработку с последующим замещением гранулирующей раны области левой голени кожным трансплантатом. Длительность операции составила 30 мин с минимальным объемом кровопотери.

Позже, на 50-е сутки после первой операции, на фоне терапии меропенемом (4 г/сут) и рифампицином (600 мг/сут) был выполнен демонтаж аппарата внешней фиксации, наложение дистрактора, остеотомия малоберцовой кости в нижней трети, одномоментная коррекция деформации, МОС левой большеберцовой кости стержнем с блокированием. Через неделю пациент выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии – лейкоциты $8,5 \cdot 10^9$ /л, С-реактивный белок 4,6 мг/л.

Микробиологические методы

Микробиологические исследования проводили в соответствии со стандартными методиками, утвержденными в клинике института. Чувствительность штаммов к антибиотикам тестировали диско-диффузионным методом (ДДМ), а также с помощью анализатора серии Vitek2-Compact (bioMérieux, Франция). Интерпретацию результатов выполняли в соответствии со стандартами Европейского

Комитета по определению чувствительности (EUCAST) версиями 2.0 и 3.0 [10,11].

Количественную оценку чувствительности (определение МПК) и интерпретацию результатов проводили по рекомендациям EUCAST в лаборатории молекулярной микробиологии НИИ детских инфекций.

Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетическое типирование и детекция детерминант резистентности множественно-устойчивого изолята *K. pneumoniae* были проведены в отделе молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций. Бактериальную ДНК выделяли из чистой культуры с помощью набора «ДНК-экспресс» согласно инструкциям производителя (ООО НПФ «Литех», Москва, Россия). Детекцию генов карбапенемаз NDM, KPC и OXA-48-типа проводили с помощью мультиплексной ПЦР с праймерами, представленными в таблице (табл. 2). Последовательность гена NDM была амплифицирована и секвенирована с помощью следующих праймеров: NDMfor, 5'-ATTATGCACCCGGTTCGCGAAG-3'; NDMrev, 5'-GGCGGAATGGCTCATCACGAT-3'. Реакция секвенирования была выполнена с помощью набора «ABI Prism® BigDye® Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit» согласно рекомендациям производителя (Applied Biosystems, Foster City, CA), и секвенатора «ABI 3730 Genetic Analyzer» (Applied Biosystems, Foster City, CA). Мультилокусное сиквенс-типирование ядерного генома *K. pneumoniae* было проведено согласно протоколу, доступному по ссылке: <http://bigbdb.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>.

Таблица 2

Праймеры, использованные в мультиплексной ПЦР на гены NDM, KPC и OXA-48-типов

Мишень	Название праймера	Последовательность 5'-3'	Размер ампликона (по)
<i>bla</i> _{KPC}	mKPCf	GCTGACCAACCTCGTCGCGGAA	753
	mKPCr	GCCTCGCTGTGCTTGTTCATCC	
<i>bla</i> _{OXA}	mOXAf	TAATCTTAAACGGGCGAACCA	514
	mOXAr	AAGTTCAACCCAACCGACCCA	
<i>bla</i> _{NDM}	mNDMf	TGCTCAGTGTTCGGCATCACC	176
	mNDMr	GAACCAGCAACCGCGCCCA	

Обсуждение

В данном сообщении описан случай тяжелой раневой инфекции полимикробной этиологии. Из трех выделенных у пациента возбудителей наибольшее значение имеет множественно устойчивый штамм *K. pneumoniae*. В последние два десятилетия этот граммотрицательный возбудитель все чаще демонстрирует множественную устойчивость к широкому спектру антибиотиков. Наибольшее практическое значение имеет распространение среди *K. pneumoniae* устойчивости к цефалоспоридам III–IV поколений, опосредуемой бета-лактамазами расширенного спектра (БЛРС). Сложность лечения инфекций, вызываемых продуцентами БЛРС, обусловлена высокой частотой ассоциированной устойчивости этих бактерий к аминогликозидам, фторхинолонам и другим антибиотикам. Наименьшее беспокойство вызывает устойчивость, опосредуемая комбинацией механизмов активного выведения антибиотиков из микробной клетки и гиперэкспрессией некоторых β -лактамаз. В этом случае детерминанты устойчивости локализованы на хромосомах, и их быстрое распространение маловероятно. Гораздо большую угрозу представляют ферменты карбапенемазы, гены которых локализованы на плазидах, в составе различных подвижных генетических элементов. Ферменты, обладающие карбапенемазной активностью, описаны среди трех из четырех молекулярных классов β -лактамаз: среди «серинных» β -лактамаз классов А и D, а также среди металло- β -лактамаз (МБЛ) класса В.

Первый такой фермент был обнаружен в Японии в 1988 г. у *P. aeruginosa* [17]. В последующие годы в Японии аналогичные ферменты, идентифицированные как металло- β -лактамазы IMP-группы, были описаны у многих видов бактерий. В 2000 г. опубликовано первое сообщение об обнаружении гена VIM-2 у *Pseudomonas* spp. во Франции [15], а ретроспективные исследования зафиксировали первый случай в 1995 г. в Португалии [8]. В дальнейшем количество описанных бета-лактамаз, способных разрушать карбапенемы, начало быстро возрастать.

Ключевым моментом стало появление карбапенемаз среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Если в обзоре, опубликованном в 2005 г. [16], ситуация была охарактеризована как «затишье перед бурей», то сегодня уже можно говорить о разразившейся буре. В Российской Федерации проблема распространения карбапенемаз наиболее подробно изучена в Санкт-Петербурге, где обнаружены

все глобально распространенные карбапенемазы: NDM-1, KPC-2, VIM-4 и OXA-48 [6].

Множественно устойчивый изолят *K. pneumoniae*, выделенный у пациента, описанного в данном сообщении, оказался продуцентом карбапенемазы NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase). Карбапенемазы NDM-1 в Санкт-Петербурге начали обнаруживать с 2011 г. [1, 4], то есть через 3 года после их первого выделения в 2008 г. в Швеции у пациента с предшествующей госпитализацией в Индии [18]. К настоящему времени описано более 10 вариантов карбапенемаз группы NDM. Для них оказалась характерной необычайно высокая скорость глобального распространения. Так, к 2012 году они уже были обнаружены в 40 странах на всех континентах, кроме Антарктиды и Южной Америки [13].

Оценивая ситуацию в Санкт-Петербурге, следует отметить, что все ранее изученные изоляты продуцентов NDM-1 относились к одной генетической линии *K. pneumoniae* – ST340 (Sequence Type 340), при этом данные о поездках за границу у пациентов с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемазы NDM-1, отсутствовали. Пациент, описанный в данном сообщении, госпитализирован в РНИИТО из стационара, где ранее были зафиксированы многочисленные случаи инфекций, вызванных продуцентами NDM-1. Однако в результате генетических исследований установлено, что выделенные от него изоляты относились к новой для Санкт-Петербурга генетической линии ST147.

Следует признать, что, скорее всего, первые случаи импорта в Санкт-Петербург продуцентов NDM-1 проходят незамеченными. Очевидно также, что закономерности распространения продуцентов карбапенемаз в Санкт-Петербурге и в России в целом изучены недостаточно. Недавно было показано, что в ряде стационаров Санкт-Петербурга до 50% пациентов отделений реанимации являются носителями бактерий – продуцентов различных карбапенемаз, в том числе и NDM-1 [14]. Скорее всего, в стационарах Санкт-Петербурга необходимо внедрять распространенную в Европе и Северной Америке практику скрининга пациентов, поступающих из других лечебных учреждений, на носительство продуцентов карбапенемаз.

В ходе лечения в стационаре штаммы *K. pneumoniae* с идентичными свойствами выделяли у пациента дважды: первый раз в одном из пяти тканевых биоптатов, наряду с *A. baumannii*, MRSA, *Corynebacterium* sp. и повторно через 3 недели, в ассоциации с MRSA, после радикальной хирургической обработки и интенсивной

антибактериальной терапии цефоперазоном/сульбактамом и ванкомицином. Изоляты проявляли устойчивость ко всем антибиотикам, кроме тигециклина и полимиксина (табл. 3), что характерно для продуцентов карбапенемаз NDM-типа: данный фермент эффективно гидролизует множество β-лактамов, включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы; исключением являются монобактамы (например, азтреонам). Для продуцентов NDM карбапенемаз также характерно наличие ассоциированной устойчивости к антибиотикам других групп (аминогликозидам, фторхинолонам). Есть все основания предполагать, что у описанного пациента микроорганизм послужил причиной рецидива раневой инфекции. Клинический и бактериологический эффект был получен при лечении комбинацией фосфомицина и диоксицина. При этом следует отметить, что штамм *K. pneumoniae* был устойчив к фосфомицину, однако препарат был активен в отношении второго возбудителя в микробной ассоциации – MRSA, эрадикации которого не удалось достичь ванкомицином. Данные о чувствительности *K. pneumoniae* к диоксицину не были получены в силу методических причин.

Таблица 3
МПК антибиотиков в отношении штамма *K. pneumoniae bla_{NDM-1}*

Антибиотик	МПК (мкг/мл)	Категория
Азтреонам	≥64	R
Амикацин	≥64	R
Гентамицин	≥64	R
Цефоперазон	≥64	R
Цефоперазон/сульбактам	≥64	R
Имипенем	≥32	R
Меропенем	32	R
Полимиксин	0,25	S
Тигециклин	0,25	S
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	≥32	R
Цефепим	≥64	R
Цефтазидим	≥64	R
Цефтазидим/клавуланат	≥64	R
Цефотаксим	≥64	R
Ципрофлоксацин	≥64	R
Фосфомицин	64	R

Примечание: S – чувствительный; R – резистентный.

К сожалению, к настоящему времени тактика антибактериальной терапии инфекций, вызываемых продуцентами карбапенемаз, еще не разработана. Обычно терапия строится на комбинации тигециклина и полимиксинов, а также фосфомицина и карбапенемов; сообщений об эффективном применении комбинации фосфомицина и диоксицина в доступной литературе обнаружить не удалось.

Таким образом, выявление в России новых клональных групп продуцентов карбапенемаз подтверждает неблагоприятную глобальную тенденцию распространения устойчивости к карбапенемам. Клиницисты всех областей медицины должны быть осведомлены о возможном появлении эпидемических штаммов энтеробактерий, продуцирующих NDM-1. При выделении таких возбудителей необходимо проводить своевременные эффективные противоэпидемические мероприятия, организованные специалистами по инфекционному контролю для снижения риска клонального распространения этих мультирезистентных возбудителей. Высокую клиническую активность в отношении ассоциации MRSA и *K. pneumoniae* – продуцента NDM-1 показала комбинация фосфомицина и диоксицина в стандартных суточных дозировках, которая позволила достичь купирования инфекционного процесса и последовательно выполнить этапную пластическую операцию по закрытию дефекта мягких тканей, и позднее – реконструктивную операцию на костях голени.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Агеев В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С., Батыршин И.М., Попенко Л.Н., Шляпников С.А., Ильина Е.Н., Сидоренко С.В. Первое обнаружение металло-β-лактамазы ndm-типа в многопрофильном стационаре в России. *Медицинский академический журнал*. 2012; (4):43-45.
2. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. *Травматология и ортопедия России*. 2013; 4(70):5-15.
3. Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Дударева Е.В., Митрофанов В.Н. Резистентность основных возбудителей инфекции в отделении гнойной остеологии. *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2012; 1(2):14-17.
4. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Липская Л.В., Коноваленко И.Б., Пясетская М.Ф., Курчикова Т.С., Ведерникова Н.Б., Морозова О.Т., Смирнова М.В., Попенко Л.Н., Любушкина М.И., Савочкина Ю.А., Макарова М.А., Сужаева Л.В., Останкова Ю.В., Иванова М.Н., Павелкович А.М., Наабер П., Сепп Э., Кыльял С., Мицюлявичене И., Балодэ А. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие β-лактамазы расши-

- ренного спектра и металло-β-лактамазу ndm-1, выделенные в стационарах в странах балтийского региона. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 1(3):29-36.
5. Розова Л.В., Годовых Н.В. Сравнительная характеристика видового состава микроорганизмов при хроническом посттравматическом и гематогенном остеомиелите. *Гений Ортопедии*. 2014; (2):56-59.
 6. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 44(2):152-155.
 7. Bessa J.L., Fazii P., Di Giulio M., Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J*. 2015; 12(1): 47-52.
 8. Cardoso O., Leitao R., Figueiredo A., Sousa J.C., Duarte A., Peixe L.V. Metallo-beta-lactamase VIM-2 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Portugal. *Microbial Drug Resistance*. 2002; 8:93-97.
 9. De Sanctis J., Teixeira L., van Duin D., Odio C., Hall G., Tomford J.W., Perez F., Rudin S. D., Schmitt S. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis*. 2014; 25:73-78.
 10. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0. 2012:1-73. Available: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 11. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0. 2013:1-76. Available: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 12. Gupta V., Bansal N., Gupta R., Chander J. *Klebsiella pneumoniae* carrying bla NDM-1 gene in orthopedic practice. *Ind J Orthop*. 2014; 48(5): 533-535.
 13. Johnson A.P., Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol*. 2013; 62:499-513.
 14. Partina I., Ageevets V., Goncharov A., Zueva L., Sidorenko S. 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, At Copenhagen, Denmark. 2015. Режим доступа: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/?search=1¤t_page=1&search_term=partina
 15. Poirel L., Naas T., Nicolas D., Collet L., Bellais S., Cavallo J.D., Nordmann P. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44:891-897.
 16. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18:306-325.
 17. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35:147-151.
 18. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(12): 5046-5054.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шабанова Валентина Владимировна – врач-бактериолог Центральной клинико-диагностической лаборатории (ЦКДЛ) и лаборант-исследователь научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им.Р.Р. Вредена» Минздрава России

Краснова Маргарита Викторовна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им.Р.Р. Вредена» Минздрава России

Божкова Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им.Р.Р. Вредена» Минздрава России

Агеев Владимир Андреевич – младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Лазарева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела микробиологии человека ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Рукина Анна Николаевна – врач – бактериолог и младший научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им.Р.Р. Вредена» Минздрава России

Сидоренко Сергей Владимирович – руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России, д-р мед. наук и профессор кафедры медицинской микробиологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

THE FIRST CASE OF ISOLATION OF *Klebsiella pneumoniae* ST147, PRODUCING NDM-1 CARBAPENEMASE, IN TRAUMA AND ORTHOPEDIC HOSPITAL IN RUSSIA

V.V. Shabanova¹, M.V. Krasnova¹, S.A. Bozhkova¹, V.A. Ageevets², I.V. Lazareva², A.N. Rukina¹, S.V. Sidorenko^{2,3}

¹ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427

² Scientific Research Institute of Children's Infections, ul. Pr. Popova, 9, St. Petersburg, Russia, 197022

³ Mechnikov North-Western State Medical University, Kirochnaya ul., 41, St. Petersburg, Russia, 191015

Abstract

Present report describes the first case of isolation of NDM-1 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in a patient with wound infection after open tibial fracture. Identical isolates were twice detected in various microbial associations: first time during therapy with ampicillin/sulbactam, second time after the relapse of wound infection during therapy with cephoperazone/sulbactam with vancomycin. The strain of *K. pneumoniae* was resistant to all beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones, but retained susceptibility to tigecycline and polymyxin B. The presence of blaNDM-1 was detected by PCR and Sanger sequencing. On the basis of multilocus sequence typing *K. pneumoniae* isolate was classified as sequence-type 147 (ST147). Eradication of the pathogen, successful osteosynthesis of tibial bones and skin-muscle flap plasty of the extensive wound were completed together with combined dioxydin and phosphomycin therapy. Due to the danger of the emergence of nosocomial infection sources and of the development of the potentially incurable nosocomial implant-associated infection, detection of NDM-1 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* strain in a trauma and orthopedic in-patient clinic is alarming.

Key words: open tibial fracture, wound infection, *K. pneumoniae*, NDM-1 carbapenemase.

Conflict of interest: none.

References

- Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Batyirshin IM, Popenko LN, Shlyapnikov SA, Ilina EN, Sidorenko SV. Pervoe obnaruzhenie metallo-beta-laktamazy ndm-tipa v mnogoprofilnom stacionare v Rossii [The first detection of metallo-beta-lactamase ndm-type multidisciplinary hospital in Russia]. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal*. [Medical academic journal] 2012; (4): 43-45. [in Rus.]
- Bozhkova SA, Tihilov RM, Krasnova MV, Rukina AN. Ortopedicheskaya implantat-assotsirovannaya infektsiya: vedushchie vzbuditeli, lokalnaya rezistentnost i rekomendatsii po antibakterialnoy terapii [Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations]. *Traumatalogiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics Russia]. 2013; 4(70): 5-15. [in Rus.]
- Gordinskaya NA, Sabirova EV, Abramova NV, Dudareva EV, Mitrofanov VN. Rezistentnost osnovnykh vzbuditeley infektsii v otdelenii gnoynoy osteologii [Resistance major infectious agents in the department of purulent osteology]. *Voprosy Traumatologii i Ortopedii* [Questions of Traumatology and Orthopedics]. 2012; 1(2):14-17. [in Rus.]
- Egorova SA, Kaftyireva LA, Lipskaya LV, Konovalenko IB, Pyasetskaya MF, Kurchikova TS, Vedernikova NB, Morozova OT, Smirnova MV, Popenko LN, Lyubushkina MI, Savochkina YuA, Makarova MA, Suzhaeva LV, Ostankova YuV, Ivanova MN, Pavelkovich AM, Naaber P, Sepp E, Kyilyalg S, Mitsyulyavichene I, Balode A. Shtammy enterobakteriy, produtsiruyuschie beta-laktamazyi rasshirenogo spektra i metallo-β-laktamazu ndm-1, vydelennyye v stacionarah v stranah baltiyskogo regiona [Strains of Enterobacteriaceae producing beta-lactamase and extended-spectrum metallo-β-lactamase ndm-1, isolated in hospitals in the Baltic region]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and Immunity]. 2013; 1(3):29-36. [in Rus.]
- Rozova LV, Godovyih N.V. Sravnitel'naya karakteristika vidovogo sostava mikroorganizmov pri hronicheskom posttraumaticheskom i gematogennom osteomielite [Comparative characteristics of the species composition of microorganisms in chronic posttraumatic and hematogenous osteomyelitis]. *Geniy Ortopedii* [The genius of orthopedics]. 2014; (2):56-59. [in Rus.]
- Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in

Cite as: Shabanova VV, Krasnova MV, Bozhkova SA, Ageevets VA, Lazareva IV, Rukina AN, Sidorenko SV. [The first case of isolation of *Klebsiella pneumoniae* ST147, producing NDM-1 carbapenemase, in trauma and orthopedic hospital in Russia]. *Traumatalogiya i ortopediya Rossii*. 2015; (2):90-98. [in Russian]

✉ Shabanova Valentina V. Ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427; e-mail: tichvin@yandex.ru

1 Received: 20.05.2015; Accepted for publication: 25.05.2015

- Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 44(2):152-155.
7. Bessa J.L., Fazii P., Di Giulio M., Cellini L. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J*. 2015; 12(1): 47-52.
 8. Cardoso O., Leitao R., Figueiredo A., Sousa J.C., Duarte A., Peixe L.V. Metallo-beta-lactamase VIM-2 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Portugal. *Microbial Drug Resistance*. 2002; 8:93-97.
 9. De Sanctis J., Teixeira L., van Duin D., Odio C., Hall G., Tomford J.W., Perez F., Rudin S. D., Schmitt S. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis*. 2014; 25:73-78.
 10. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0. 2012:1-73. Available: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 11. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0. 2013:1-76. Available: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 12. Gupta V., Bansal N., Gupta R., Chander J. *Klebsiella pneumoniae* carrying bla NDM-1 gene in orthopedic practice. *Ind J Orthop*. 2014; 48(5): 533-535.
 13. Johnson A.P., Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol*. 2013; 62:499-513.
 14. Partina I., Ageevets V., Goncharov A., Zueva L., Sidorenko S. 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, At Copenhagen, Denmark. 2015. Режим доступа: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/?search=1¤t_page=1&search_term=partina
 15. Poirel L., Naas T., Nicolas D., Collet L., Bellais S., Cavallo J.D., Nordmann P. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44:891-897.
 16. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18:306-325.
 17. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35:147-151.
 18. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(12): 5046-5054.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Shabanova Valentina V. – clinical bacteriologist and laborant researcher Department of prevention and treatment of wound infection of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Krasnova Margarita V. – PhD, leading researcher of prevention and treatment of wound infection of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Bozhkova Svetlana A. – PhD, head of the research Department of prevention and treatment of wound infection and Department of clinical pharmacology of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Ageevets Vladimir A. – junior resercher of Department of molecular microbiology of Scientific Research Institute of Children's Infections

Lazareva Irina V. – PhD, researcher of Department of molecular microbiology of Scientific Research Institute of Children's Infections

Rukina Anna N. – clinical bacteriologist and junior researcher of the research Department of prevention and treatment of wound infection of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Sidorenko Sergey V. – head of Department of molecular microbiology of Scientific Research Institute of Children's Infections, MD and Professor of Department of Medical Microbiology of Mechnikov North Western State Medical University