

**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*,  
ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПАЦИЕНТОВ В  
МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОРОДА КЕМЕРОВО И  
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Кузьменко Светлана Анатольевна<sup>1</sup>*

*аспирант кафедры эпидемиология*

*Брусина Елена Борисовна<sup>1</sup>*

*доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой*

*эпидемиологии,*

*1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение*

*высшего образования «Кемеровский государственный медицинский*

*университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.*

*Кемерово, Россия*

**Введение.** Особое внимание к *Klebsiella pneumoniae* обусловлено их эффективным гидролизом широкого спектра  $\beta$ -лактамных антибиотиков и глобальным распространением антибиотикоустойчивых штаммов вследствие горизонтального переноса генов и клональной экспансии [2,3]. *Klebsiella pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам и продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), классифицируются как один из шести наиболее опасных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью в больницах по всему миру [4]. Доля этих микроорганизмов в структуре возбудителей ИСМП, составляет не менее 20% [1].

**Цель исследования.** Изучить резистентность штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из клинического материала детей, получающих лечение в детском многопрофильном стационаре г. Кемерово.

**Материалы и методы.** Для анализа распространенности резистентных штаммов *Klebsiella spp.* изучены результаты эпидемиологического мониторинга (2018г.) на 18 административных территориях Кемеровской области, проведено их ранжирование по степени риска методом перцентилей.

Графическое изображение построено в графическом редакторе GIMP (version 2.10.10).

Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* изучена диско – диффузионным методом и методом серийных разведений с определением минимальных ингибирующих концентраций анализатором VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция) с использованием карт AST-N101. Исследования проведены на основании Клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам», 2015г. 2 издание. Первичными источниками информации служили журналы регистрации патогенных биологических агентов, поступающих на исследование (идентификации) в бактериологических лабораториях медицинских организаций (фф.253/у, 254/у), медицинские карты стационарного больного (ф.003/у), истории развития новорожденного (ф.097/у). у 2187 из которых выделена *Klebsiella spp.* Критерии включения в исследование: дети-пациенты стационаров, наличие микробиологического обследования, критерии исключения – взрослые пациенты, отсутствие микробиологического обследования.

**Результаты и обсуждение.** Структура, выделенных из клинического материала штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.* были представлены тремя основными видами: *Klebsiella pneumoniae* – 84,92%, *Klebsiella oxytoca* – 15,02%, *Klebsiella planticola* – 0,06%. Доминирующим представителем данного рода явилась *Klebsiella pneumoniae*, среднемноголетняя частота инфекций, вызванных данным возбудителем составила 80,32 на 1000 обследованных пациентов (95% ДИ [76,49 – 84,32]).

При оценке резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам выявлено, что подавляющее большинство (92,76%) были резистентны к ампициллину. Треть штаммов (31,22%) резистентны к амоксициллину с клавулановой кислотой, 34,90% штаммов продуцировали β-лактамазу расширенного спектра, что может свидетельствовать о высоком риске формирования госпитальных клонов *Klebsiella pneumoniae*. Доля

резистентных штаммов к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) составила 29,11% и 28,32% соответственно. К цефоперазону-сульбактаму резистентные штаммы встречались в 2,5 раза реже – 9,43% ( $p < 0,0001$ ).

При тестировании *Klebsiella pneumoniae* к аминогликозидам установлено, что доля резистентных штаммов составляла 14,35% – к нетилмицину, 15,06% – к амикацину, 20,71% – к гентамицину. Следует отметить, что гентамицин в настоящее время используется в качестве базисной терапии при лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей. Нетилмицин в течение 2017 года не использовался в лечении, но на протяжении предыдущих лет входил в стандартную схему лечения новорожденных (Таблица 1).

Таблица 1 - Доля резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам в неонатологических отделениях за период 2013 - 2018 годы

Наименование антибиотика	Всего исследовано штаммов	Из них резистентных штаммов	Доля резистентных штаммов (%)	Доверительный интервал
Ампициллин	470	436	92,76	[90,06 – 94,78]
Амоксициллин-клавулановая кислота	474	148	31,22	[27,21 – 35,53]
Цефотаксим	474	138	29,11	[25,20 – 33,36]
Цефтазидим	413	117	28,32	[24,20 – 32,86]
Цефоперазон-сульбактам	436	48	11,00	[8,40 – 14,30]
Имипенем	410	14	3,41	[2,04 – 5,65]
Меропенем	141	6	4,25	[1,96 – 8,97]
Ципрофлоксацин	478	80	16,73	[13,66 – 20,34]
Амикацин	478	72	15,06	[12,14 – 18,55]

Гентамицин	478	99	20,71	[17,32 – 24,57]
Нетилмицин	432	62	14,35	[11,36 – 17,97]

Несмотря на то, что фторхинолоны крайне редко применяются в детской практике, в основном только по жизненным показаниям, тем не менее, доля резистентных штаммов составила 16,73%. В неонатологических отделениях наблюдаемого детского многопрофильного стационара данная группа антибиотиков не используется с 2016 года. Минимальная доля резистентных штаммов была выявлена к карбапенемам и составила 3,41% – к имипенему и 4,25% – к меропенему (Рисунок 1).

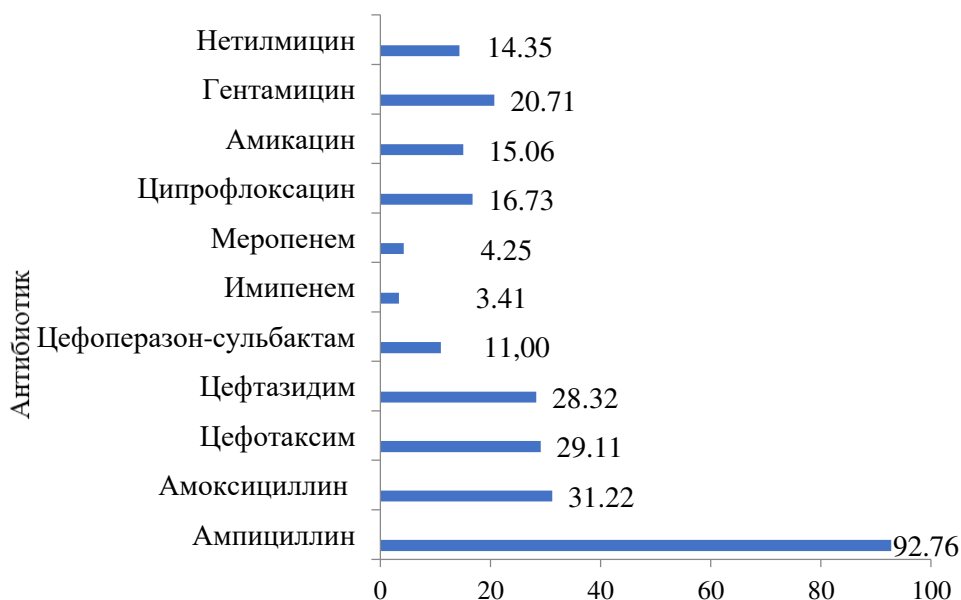


Рисунок 1 – Результаты исследования резистентности к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae* 2013-2018 г.г.

Анализ частоты использования различных групп антибиотиков с учетом назначения пациенту максимальной суточной дозы препарата выявил соотношение карбапенемы: цефалоспорины : ингибиторы  $\beta$  – лактамаз : пенициллины : аминогликозиды как 1:1,04:1,32:2,90:3,89 (Рисунок 2).

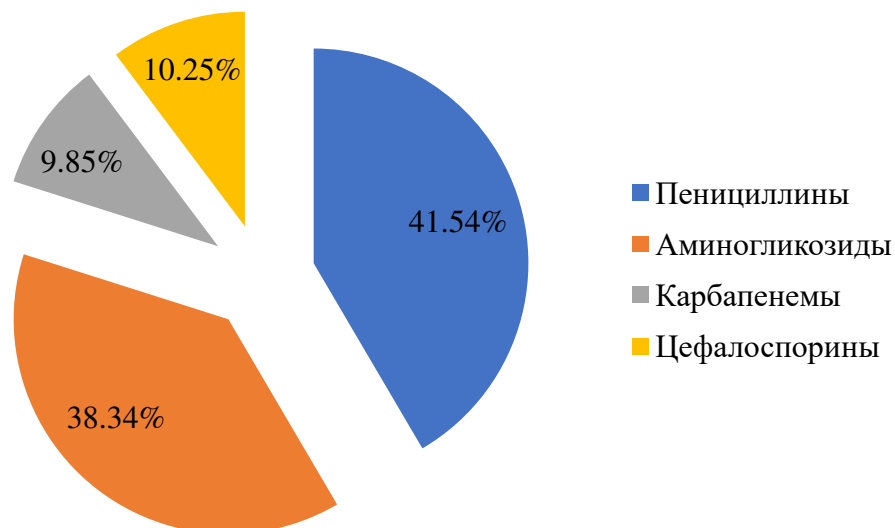


Рисунок 2 - Структура и доля использованных антибиотиков в неонатологических отделениях в 2017 г.

Проведена оценка объемов доз использованных антибиотиков между отделениями высокого риска в двух однотипных медицинских организациях за 2017 – 2018 гг. Выявлено: средняя антибактериальная нагрузка на пациента отличалась незначительно в 1,02 раза. В детском многопрофильном стационаре среднее количество использованных доз антибиотиков из различных групп на 1 пациента составляло 21,54, в перинатальном центре - 21,16 доз на каждого пациента. Схема лечения пациентов незначительно отличалась, но перечень групп антибиотиков, использованных для лечения детей был идентичным. В перинатальном центре в большем объеме применялись антибиотики из групп аминогликозиды, карбапенемы, пенициллины  $\beta$  – лактамаз ингибиторы, ансамицины и фторхинолоны. В детском многопрофильном стационаре напротив, использовались преимущественно антибиотики из групп - пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды, азалид. Однако частота инфицирования пациентов бактериями рода *Klebsiella* в 2017 – 2018 гг. в перинатальном центре в 1,19 раза выше (73,31 на 1000), чем в детском многопрофильном стационаре (61,63 на 1000) за тот же период времени.

Для анализа распространенности резистентных штаммов *Klebsiella spp.* изучены результаты эпидемиологического мониторинга (2018г.) на 18

административных территориях Кемеровской области. Всего изучены результаты исследования 8417 штаммов *Klebsiella spp.* По методу перцентилей проведено их ранжирование по степени риска распространенности резистентных штаммов. Были определены 4 группы степени риска: низкий, средний, выше среднего, высокий (Рисунок 3).

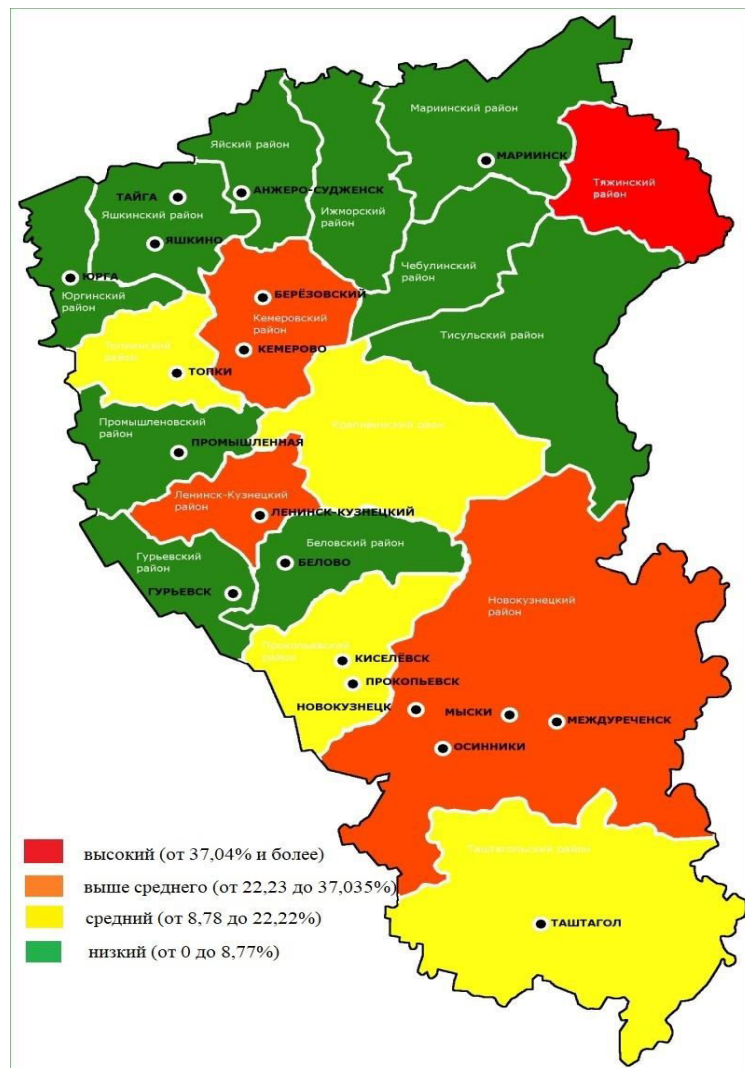


Рисунок 3 – Карта – схема распространенности продуцирующих БЛРС штаммов *Klebsiella spp.* на территории Кемеровской области в 2018 году (на 100 обследованных).

Выявлено, что четвертая часть всех выделенных *Klebsiella spp.* (25,39%) продуцировала БЛРС и была резистентна к цефотаксиму. Установлена выраженная неравномерность распространенности устойчивых к цефотаксиму штаммов *Klebsiella spp.* по административным территориям. На 10 территориях

выявлен низкий уровень распространенности с долей резистентных к цефотаксиму клебсиелл не выше 8,77%. Средний уровень с диапазоном от 8,77% до 22,22% имели 4 территории. Уровни выше среднего наблюдались на 3 территориях, имеющих крупные многопрофильные лечебные учреждения, показатели распространенности на них составляли - 37,03%. Лишь одна территория имела высокий уровень – 60,61% соответственно. В многолетней динамике показатели распространенности резистентных к цефотаксиму штаммов *Klebsiella spp.* были стабильными и не превышали 30%. Для территорий с низким уровнем распространенности резистентных штаммов характерно отсутствие крупных медицинских организаций. Уровень распространенности резистентных штаммов *Klebsiella spp.* на этих территориях составлял 5,91%. Распространенность на территориях со средним и выше среднего уровнями ниже отличалась в 4,7 раза и составляла 27,76%,  $p= 0,0001$ . Доля выделенных штаммов *Klebsiella spp.* на южных территориях Кемеровской области незначительно отличалась от северных (в 1,03 раза) и составляла 25,67%,  $p= 0,0001$ .

Распространение продуцирующих БЛРС штаммов *Klebsiella spp.* не имело зависимости от географического положения, а определялось категорией медицинской организации. Высокий уровень распространения резистентных штаммов *Klebsiella spp.* на одной административной территории вероятно был обусловлен неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, сложившейся в медицинской организации данной административной территории.

## **Выводы.**

1. Риск инфицирования *Klebsiella pneumoniae* зависит от группы антибиотиков, использованных для лечения пациентов.

2. БЛРС продуцировали 25,39% всех выделенных штаммов *Klebsiella spp.* с выраженной неравномерностью распространенности БЛРС штаммов *Klebsiella spp.* по административным территориям.

## Список литературы.

1. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазо-продуцирующих штаммов Enterobacterales в России : результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 гг / Э.Р. Шайдуллина, М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 362-369.
2. An Analysis of the Epidemic of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Convergence of Two Evolutionary Mechanisms Creates the “Perfect Storm” / L.J. Rojas, G.M. Weinstock, E. De La Cadena et al. // J Inf Dis. – 2017. – Vol. 217, No 1. – P. 82-92.
3. Avibactam Sensitizes Carbapenem-Resistant NDM-1- Producing *Klebsiella pneumoniae* to Innate Immune Clearance / E.R. Ulloa, N. Dillon, H. Tsunemoto et al. // J Infect Dis. – 2019. – Vol. 220, No 3. – P. 484-493.
4. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017>.