

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ИЗОЛЯТОВ *Klebsiella pneumoniae* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Ольга Митрофановна ЕГОРОВА, Елена Петровна ИГНАТЬЕВА, Ирина Юрьевна ИСАЕВА,
Галина Валерьевна ФИЛИПОВА, Татьяна Михайловна КЛИМОВА

Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова
677016 г. Якутск, ул. Ойунского, 27

Цель исследования – оценка чувствительности к антибиотикам изолятов *Klebsiella pneumoniae* в Республике Саха (Якутия) по данным базы AMRmap. **Материал и методы.** Для оценки чувствительности изолятов *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам были использованы данные онлайн-платформы AMRmap за 2010–2016 гг. **Результаты и их обсуждение.** Доля изолятов *K. pneumoniae* от числа всех микроорганизмов, выделенных в 2010–2016 гг. при нозокомиальных инфекциях ($n = 195$), составила 35,7 %, при внебольничных инфекциях ($n = 382$) – 30,1 %. Отмечается высокая устойчивость изолятов к распространенным антибиотикам: аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин) – 50–78 %, хлорамфениколу – 36–43 %, цефалоспорином III–V поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефепим, цефтаролин) – 83–100 %, препаратам пенициллинового ряда с ингибитором бета-лактамаз (тикарциллин-клавуланат, амоксициллин-клавуланат) – 83–98 %, монобактамам (азтреонам) – 87–95 %, полусинтетическим пенициллинам широкого спектра действия (ампициллин) – 100 %, сульфаниламидам (триметоприм-сульфаметоксазол) – 53–76 %, фторхинолонам (ципрофлоксацин) – 77 %. На настоящий момент в отношении *K. pneumoniae* могут быть эффективны амикацин (чувствительность 96–100 %), цефтазидим-авибактам (95–97 %), тигециклин (97–100 %), карбапенемы (87–97 %) и, в части случаев, фосфомицин (77 %), пиперациллин-тазобактам (64–71 %). **Заключение.** Таким образом, спектр препаратов для лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, крайне ограничен. Дальнейшее распространение резистентности к карбапенемам создает угрозу неэффективности лечения тяжелых инфекций. В этих условиях необходимы меры по ограничению необоснованного использования карбапенемов. Показатели устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам необходимо учитывать не только для эффективного лечения пациентов, но и для оптимизации расходов регионального здравоохранения, например, при планировании государственных закупок лекарственных препаратов для стационаров.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции, внебольничные инфекции, Республика Саха (Якутия), карбапенемы.

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* являются возбудителями большого числа различных заболеваний человека. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения включила эту группу бактерий в список микроорганизмов, наиболее устойчивых к антибиотикам. Одним из представителей этого семейства является *Klebsiella pneumoniae*, входящая в состав нормальной желудочно-кишечной микрофлоры людей. В связи с высокой вирулентностью *K. pneumoniae* может вызывать как локализованные, так и распространенные инфекции, такие как тяжелые пневмонии, инфекции мочевых путей, раневые

инфекции, септицемию и другие [7, 8]. Механизмы развития устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам разнообразны и могут быть связаны с мутацией, горизонтальным переносом мобильных генетических элементов (транспозонов или плазмид), носительством генов карбапенемазы [4, 9, 10]. Эти особенности обуславливают устойчивость микроорганизма ко многим антибактериальным препаратам, в том числе пенициллинам широкого спектра действия, ко-тримоксазолу, фторхинолонам и цефалоспорином. На настоящий момент проблема устойчивости возбудителей инфекций к антибактериальным препаратам

Егорова О.М. – старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации, e-mail: omit211@mail.ru

Игнатъева Е.П. – старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации,
e-mail: ignateva_elenainbox.ru

Исаева И.Ю. – старший преподаватель кафедры фармакологии и фармации,
e-mail: isaeva_irina_urivna@mail.ru

Филипова Г.В. – доцент кафедры фармакологии и фармации, e-mail: nureeva@yandex.ru

Климова Т.М. – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармации, e-mail: biomedyk@mail.ru

приобрела масштабы глобальной угрозы для человечества [6, 8]. Распространенность антибиотикорезистентности существенно различается в разных странах, в том числе и в регионах одной страны. Данные мониторинга антибиотикостойчивости отдельных микроорганизмов могут служить не только для подбора эффективной антимикробной терапии, но и для оптимизации расходов здравоохранения и определения стратегии борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Целью исследования была оценка чувствительности к антибиотикам изолятов *Klebsiella pneumoniae* в Республике Саха (Якутия) по данным базы AMRmap.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа использована база данных AMRmap, разработанная Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета [1, 5]. База данных содержит информацию об антибиотикочувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в рамках многоцентровых исследований в 52 городах РФ за период с 1997 по 2016 г. Использование стандартизованных методов и единых критериев определения чувствительности позволяет проводить сопоставительный анализ и оценивать динамику антибиотикорезистентности в регионах-участниках.

В анализ включены данные по чувствительности изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в Республике Саха (Якутия) за период с 2010 по 2016 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля изолятов *K. pneumoniae* от числа всех выделенных в 2010–2016 гг. микроорганизмов составила 34 %. При нозокомиальных инфекциях аналогичный показатель составил 35,7 %, при внебольничных инфекциях – 30,1 %. Наиболее часто *K. pneumoniae* обнаруживалась в биологическом материале от больных с инфекцией дыхательных путей и мочевыводящей системы (табл. 1).

В AMRmap категории чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам определяются в соответствии с рекомендациями EUCAST и российскими клиническими рекомендациями. В зависимости от чувствительности к антибиотикам выделяют три группы микроорганизмов: чувствительные, микроорганизмы с промежуточной чувствительностью, устойчивые микроорганизмы. В табл. 2 представлены результаты оценки чувствительности изолятов *K. pneumoniae* к препаратам из разных групп антибиотиков. Отмечается высокая устойчивость к препаратам из группы аминогликозидов: гентамицину, тобрамицину, нетилмицину. Чувствительность к амикацину сохраняется на достаточном уровне, как при нозокомиальных, так и при внебольничных инфекциях. К хло-

Таблица 1

Частота выделения *K. pneumoniae* при разных локализациях инфекции

Локализация инфекции	2010–2013 гг.		2014–2016 гг.	
	N	n (%)	N	n (%)
Нозокомиальные инфекции				
Все локализации	160	59 (36,9)	271	95 (35,1)
Брюшная полость	8	2 (25)	38	5 (13,2)
Дыхательная система	55	45 (76,4)	136	65 (47,8)
Кожа и мягкие ткани	83	10 (12,1)	55	8 (14,6)
Мочевыводящая система	13	5 (38,5)	39	17 (43,6)
Внебольничные инфекции				
Все локализации	35	14 (40)	111	30 (27)
Брюшная полость	3	1 (33,3)	18	2 (11,1)
Дыхательная система	8	7 (87,5)	29	14 (48,3)
Кожа и мягкие ткани	5	1 (20)	20	5 (25)
Мочевыводящая система	19	5 (26,3)	42	9 (21,4)
Всего				
Все локализации	195	73 (37,4)	382	125 (32,7)

Примечание. N – выделено всего микроорганизмов; n (%) – доля изолятов *K. pneumoniae*.

Таблица 2

Устойчивость изолятов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, %

Препарат	Нозокомиальные				Внебольничные			
	2010–2013 гг., n = 59		2014–2016 гг., n = 95		2010–2013 гг., n = 14		2014–2016 гг., n = 30	
	R	I	R	I	R	I	R	I
Аминогликозиды								
Амикацин	0	0	3,6	0	0	7,1	0	0
Гентамицин	71,2	0	62,1	0	78,6	7	50	3,3
Нетилмицин	–	–	65,3	12,6	–	–	53,3	13,3
Тобрамицин	79,7	5,1	77,9	4,2	100	0	66,7	3,3
Амфениколы								
Хлорамфеникол	28,8	0	35,8	0	50	0	43,3	0
Глицилциклины								
Тигециклин	1,7	0	3,2	9,5	0	10	0	0
Другие антибиотики								
Фосфомицин	45,8	0	32,6	0	50	0	33,3	0
Карбапенемы								
Дорипенем	–	–	5,3	1,1	–	–	3,3	0
Эртапенем	–	–	8,4	3,2	0	14,3	13,3	6,7
Имипенем	3,4	0	5,3	0	0	0	3,3	0
Меропенем	0	1,7	5,3	1,1	0	0	3,3	6,7
Монобактамы								
Азтреонам	96,6	1,7	94,7	2,1	100	0	86,7	6,7
Пенициллины + ингибитор бета-лактамаз								
Пиперациллин-тазобактам	61	15,3	39,0	27,4	27,1	21,4	46,7	16,7
Тикарциллин-клавуланат	98,3	0	97,9	0	100	0	93,3	0
Амоксициллин-клавуланат	93,2	0	96,8	0	100	0	83,3	0
Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия								
Ампициллин	100	0	99	0	100	0	100	0
Сульфаниламиды								
Триметоприм-сульфаметоксазол	88,1	1,7	75,8	1,1	92,9	0	53,3	3,3
Фторхинолоны								
Ципрофлоксацин	79,7	11,9	76,8	12,6	92,9	0	76,7	3,3
Цефалоспорины III поколения								
Цефтазидим	96,6	0	93,7	3,2	100	0	86,7	0
Цефотаксим	98,3	0	97,9	0	100	0	93,3	0
Цефалоспорины III поколения + ингибитор β-лактамаз								
Цефтазидим-авибактам	–	–	5,3	0	–	–	3,3	0
Цефалоспорины IV поколения								
Цефепим	96,6	1,7	94,7	2,1	100	0	83,3	6,7
Цефалоспорины V поколения								
Цефтаролин	98,1	0	96,8	0	100	0	93,3	0

Примечание. n – количество изолятов; I (intermediate) — доля микроорганизмов с промежуточной чувствительностью, %, R (resistant) — доля устойчивых микроорганизмов, %.

рамфениколу резистентны 36–43 % изолятов, к фосфомицину – более 30 %. К тестированным цефалоспорином III–V поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефепим, цефтаролин) устойчивы более 94 % больничных и 83 % внебольничных изолятов. Исключение составляет только препарат цефалоспоринов III поколения с ингибитором бета-лактамаз – цефтазидим-авибактам. К группе препаратов пенициллинового ряда с ингибитором бета-лактамаз (тикарциллин-клавуланат, амоксициллин-клавуланат) резистентны 83–98 % изолятов. Монобактамы в виде азтреонама, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия в форме ампициллина, сульфаниламиды (триметоприм-сульфаметоксазол), фторхинолоны (ципрофлоксацин) также показали неэффективность в отношении *K. pneumoniae*.

В последние годы в мире наблюдается снижение чувствительности к карбапенемам. По данным AMRmap, в Республике Саха (Якутия) также отмечается наличие изолятов, резистентных к этой группе препаратов. Так, например, в 2014–2016 гг. 5 % больничных изолятов были устойчивы к дорипенему, имипенему и меропенему. К эртапенему были резистентны 8 % больничных и 13 % внебольничных изолятов *K. pneumoniae*.

Таким образом, данные мониторинга антибиотикорезистентности в Республике Саха (Якутия) свидетельствуют о том, что в отношении *K. pneumoniae* на настоящий момент могут быть эффективны амикацин, цефтазидим-авибактам, тигециклин, карбапенемы и, в части случаев, фосфомицин, пиперациллин-тазобактам. Круг возможных антибактериальных препаратов для лечения заболеваний, вызванных *K. pneumoniae*, резко сужен. Дальнейшее распространение резистентности к карбапенемам создает угрозу неэффективности лечения тяжелых инфекций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что *K. pneumoniae* является частым возбудителем как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций в Республике Саха (Якутия). При этом выделенные штаммы демонстрируют высокую устойчивость к большинству антибактериальных препаратов, в том числе к цефалоспорином III–V поколений. Имеются изоляты, резистентные к карбапенемам. По данным российского многоцентрового исследования МАРАФОН (2011–2012 гг.), у 91 % изолятов *K. pneumoniae* ($n = 287$) обнаружена продукция β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), у 7 % – продукция карбапенемазы. Исследование также показало увеличение доли изолятов, устойчивых к карбапене-

мам, и штаммов, продуцирующих карбапенемазы [2]. В 2015 г., по данным сети эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance – CAESAR), во многих странах Европейского региона наблюдалась высокая частота устойчивости к карбапенемам. Так, например, в Республике Беларусь доля резистентных изолятов составила 58 %, в Греции – 62 %, в Сербии – 39 %, в Италии – 34 %. В Российской Федерации были устойчивы к карбапенемам 7 % выделенных из образцов крови изолятов *K. pneumoniae*. Достаточно низкую частоту резистентности к карбапенемам эксперты связывают с относительно недавним началом использования препаратов этой группы в стране [3]. Еще одной особенностью, характерной для Российской Федерации, является высокая доля изолятов *K. pneumoniae* с множественной устойчивостью (как минимум к препаратам трех групп антибиотиков). Так, по данным исследования CAESAR, доля резистентных одновременно к фторхинолонам, цефалоспорином III поколения и аминогликозидам изолятов составляла 84 % [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр препаратов для лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, крайне ограничен. Результаты российских многоцентровых исследований свидетельствуют об увеличении доли изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам (в том числе и штаммов, продуцирующих карбапенемазы), и о широкой распространенности ассоциированной устойчивости. В этих условиях необходимы меры по ограничению необоснованного использования карбапенемов.

Показатели устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам необходимо учитывать не только для эффективного лечения пациентов, но и для оптимизации расходов регионального здравоохранения, например, при планировании государственных закупок лекарственных препаратов для стационаров.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2017. 19. (2). 84–90.
2. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2014. 16. (4). 254–265.
3. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. 2016. ВОЗ. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2016> (accessed July 20, 2018).
4. Albiger B., Glasner C., Struelens M., Grundmann H., Monnet D., the European Survey of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries // Euro Surveill. 2015. 20. (45). pii 30062.
5. AMRmap. [Online]. 2018. Available at: <http://map.antibiotic.ru/> (accessed July 20, 2018).
6. Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. World Health Organization. 2014. [Online]. April, 2014 Available at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> (accessed July 20, 2018).
7. Chung P.Y. The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation // FEMS Microbiol. Lett. 2016. 363. (20). 1–6.
8. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016–2017. World Health Organization. 2017. Available at: <http://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report/en/> (accessed July 20, 2018).
9. Kidd T.J., Mills G., Sá-Pessoa J., Dumigan A., Frank Ch.G., Insua J.L., Ingram R., Hobley L., Bengoechea J.A. A *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance mechanism that subdues host defences and promotes virulence // EMBO Mol. Med. 2017. 9. (4). 430–447.
10. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance // FEMS Microbiol. Rev. 2017. 41. (3). 252–275.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *Klebsiella pneumoniae* ISOLATES IN REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Olga Mitrofanovna EGOROVA, Elena Petrovna IGNATEVA, Irina Yurevna ISAEVA,
Galina Valerevna FILIPPOVA, Tatyana Mikhaylovna KLIMOVA

Medical Institute of North-Eastern Federal University n.a. M.K. Ammosov
677016, Yakutsk, Oyunskogo str., 27

The aim of the study was to evaluate the susceptibility to antibiotics of *Klebsiella pneumoniae* isolates in the Republic of Sakha (Yakutia), according to the AMRmap database. **Material and methods.** Data of online platform AMRmap in 2010–2016 have been used for evaluation of the sensitivity of *K. pneumoniae* isolates to antibiotics. **Results and discussion.** *K. pneumoniae* isolates comprised 35,7 % of all bacterial nosocomial isolates ($n = 195$) and 30,1 % of community-acquired isolates ($n = 382$) respectively. Most of the isolates were insusceptible to common antibiotics: aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, netilmicin) – 50–78 %; chloramphenicol – 36–43 %, cephalosporins III–V generation (ceftazidime, cefotaxime, zepelin, ceftarolin) – 83–100 %, penicillin drugs with inhibitor of beta-lactamases (ticarcillin-clavulanate, amoxicillin-clavulanate) – 83–98 % monobactams (aztreonam) – 87–95 %, semi-synthetic penicillins of broad spectrum of action (ampicillin) – 100 %, sulfonamides (trimethoprim-sulfamethoxazole) – 53–76 %, fluoroquinolones (ciprofloxacin) – 77 %. At present the next preparations can be effective against *K. pneumoniae*: amikacin (sensitivity 96–100 %), ceftazidime-avibactam (95–97 %), tigecycline (97–100 %), carbapenems (87–97 %), in some cases, phosphomycin (77 %) and piperacillin-tazobactam (64–71 %). **Conclusion.** The spectrum of drugs for the treatment of infections caused by *K. pneumoniae* is extremely limited. The further spread of resistance to carbapenems poses a threat of ineffectiveness in the treatment of severe infections. In these conditions, measures are needed to limit the unjustified use of carbapenems. The indicators of resistance of *K. pneumoniae* to antibiotics should be taken into account not only for the effective treatment of patients, but also for optimizing the costs of regional health care, for example when planning procurement of medicines for hospitals

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial resistance, nosocomial infections, community-acquired infection, Republic of Sakha (Yakutia), carbapenems.

Egorova O.M. – senior lecturer of the department of pharmacology and pharmacy, e-mail: omit211@mail.ru
Ignatieva E.P. – senior lecturer of the department of pharmacology and pharmacy, e-mail: ignateva_elena@inbox.ru
Isaeva I.Yu. – senior lecturer of the department of pharmacology and pharmacy, e-mail: isaeva_irina_urivna@mail.ru
Filippova G.V. – associate professor of the department of pharmacology and pharmacy, e-mail: nureeva@yandex.ru
Klimova T.M. – candidate of medical sciences, associate professor at the department of pharmacology and pharmacy, e-mail: biomeddykt@mail.ru