

Д.Д. Зинкевич, Д.А. Пономаренко
ОСОБЕННОСТИ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIAE
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. О.Л. Тумаши
Кафедра инфекционных болезней
Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель

D.D. Zinkevich, D.A. Ponomarenko
FEATURES OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE STRAINS IN THE REPUBLIC OF
BELARUS

Tutor: PhD, associate professor O.L. Tumash
Department of Infectious Diseases
Gomel State Medical University, Gomel

Резюме: наличие генов карбапенемаз у *Kl. pneumoniae* – маркер экстремальной антибиотикорезистентности. В Республике Беларусь гены экстремально устойчивых штаммов *Kl. pneumoniae* представлены: *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48}* и *bla_{KPC}*-генами. В 2021г. высокий уровень чувствительности наблюдается только в отношении колистина (93,2%).

Ключевые слова: резистентность, антибиотики, *Klebsiella pneumoniae*

Resume: the presence of carbapenemases in *Kl. pneumoniae* is a marker of extreme antibiotic resistance. In the Republic of Belarus, the gene spectrum of extremely resistant strains of *Kl. pneumoniae* is represented by: *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48}* and *bla_{KPC}* genes. In 2021, a high level of sensitivity is observed only in relation to colistin (93,2%).

Keywords: resistance, antibiotics, *Klebsiella pneumoniae*

Актуальность. Распространение среди клинически значимых грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам, обусловленное продукцией приобретенных карбапенемаз, является важной проблемой для современного здравоохранения [1].

Klebsiella pneumoniae, относящаяся к порядку Enterobacterales, занимает особое место среди микроорганизмов, так как демонстрирует множественную антибиотикорезистентность.

Эволюция штаммов *Kl. pneumoniae* осуществляется в двух основных направлениях: гипервирулентность и резистентность к карбапенемам [2]. При этом глобальный уровень лекарственной устойчивости *Kl. pneumoniae* к различным антибактериальным препаратам достиг 70%, а летальность, связанная с инфекцией, колеблется в пределах 40-70% [3].

Цель: изучить литературные данные о распространенности антибиотикорезистентности и генов карбапенемаз штаммов *Klebsiella pneumoniae* в Республике Беларусь (РБ) и в г. Гомеле .

Материалы и методы. В метаанализ вошло 5 статей, в которых изучалось наличие генов карбапенемаз и состояние резистентности штаммов *Kl. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в Республике Беларусь. Так же был проведен ретроспективный анализ результатов исследования чувствительности штаммов *Kl. pneumoniae* для 7 групп антибактериальных препаратов согласно рекомендациям

EUCAST версии 2021г. (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters) в отношении семейства Enterobacterales: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, фторхинолоны, аминогликозиды, другие антимикробные препараты (хлорамфеникол, колистин). Чувствительность штаммов *Kl. pneumoniae* определяли в лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» диско-диффузионным методом. Все штаммы выделены из мокроты пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильных стационаров г. Гомеля в 2021 г.

Результаты их обсуждения. Важным маркером экстремальной антибиотикорезистентности является наличие карбапенемаз у *Kl. pneumoniae*, которое ассоциировано с устойчивостью к большинству не β -лактамных препаратов. Так, среди 208 госпитальных изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных в четырех регионах Республики Беларусь в 2013-2016 гг. (Гомель – 90 изолятов, Могилев – 72 изолята, Минск – 32 изолята, Витебск – 14 изолятов) у 16 (7,7%) нечувствительных к карбапенемам изолятов *Kl. pneumoniae* было выявлено наличие bla_{NDM} -генов. При этом все 16 изолятов оказались нечувствительны ко всем тестируемым антибиотикам (амоксициллин/клавуланат, азтреонам, цефотаксим, имипенем, меропенем, ципрофлоксацин, амикацин). Гены карбапенемаз, помимо bla_{NDM} -генов, были представлены bla_{OXA-48} и bla_{KPC} -генами, обнаруженными у 55 штаммов из 12 многопрофильных больниц г.Гомеля, г. Минска, г. Могилева и г. Витебска.

Общий уровень резистентности в г.Гомеле, г.Могилеве, г.Минске и г.Витебске к представителям карбапенемов составил: к имипенему – 29,3%, меропенему – 32,2%; к амикацину – 53,8%. Частота устойчивости к другим антибиотикам превышала 80% (амоксициллин/клавуланат, азтреонам,цефотаксим, ципрофлоксацин)[1].

В 2016-2017гг. из клинического материала пациентов, госпитализированных в 10 организаций здравоохранения г. Гомеля, был выделен 351 изолят *Kl. pneumoniae*, из них 39 (11,11%) клинических изолятов нечувствительных (полностью или умеренно устойчивых) к карбапенемам и/или полимиксидам. Гены карбапенемаз были представлены bla_{OXA-48} и bla_{NDM} -генами, обнаруженными у 22 штаммов [4].

За период 2015-2018гг. из 3 областей РБ (г.Минск – 24 штамма из 8 организаций, г.Гомель – 11 штаммов из 3 организаций, Гомельская область – 7 штаммов из 6 районных больниц, г. Витебск – 1 штамм) было выделено 43 экстремально-антибиотикорезистентных штамма *Kl. pneumoniae*, устойчивых к колистину. Из них только 3 (7%) штамма оказались чувствительны к меропенему, имипенему, дорипенему, 2 (4,7%) штамма чувствительны к эртапенему. Другие препараты в моноварианте оказались не чувствительны к выделенным штаммам *Kl. pneumoniae* (колистин, кларитромицин, рифампицин).

При этом карбапенемы и колистин входят в состав комбинаций, к которым экстремально резистентные штаммы *Kl. pneumoniae* чувствительны в большинстве случаев, а именно: меропенем, колистин, рифампицин – 69,8%, меропенем, колистин, кларитромицин – 74,4%, дорипенем, колистин, кларитромицин – 79,1% [5].

В микробиологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница» было отобрано 37 штаммов *Kl. pneumoniae* с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам за февраль-апрель 2016г. (12 штаммов), октябрь-декабрь 2017г. (10 штаммов) и апрель-май 2020г. (15 штаммов). Штаммы, выделенные в 2020г от пациентов с COVID-19 были продуцентами ОХА-48 (у 1 штамма выявлена копродукция ферментов ОХА-48 и КРС). Все штаммы (100%) были устойчивы к меропенему. Штаммы *Kl. pneumoniae*, выделенные в 2016–2017 гг., демонстрировали чувствительность к колистину, которая в 2020 г. значительно снизилась до 26,7%.

При анализе результатов чувствительности штаммов *Kl. Pneumoniae*, выделенных у пациентов г. Гомеля в 2021г., нами были выявлены экстремально резистентные штаммы. 2 штамма оказались нечувствительны к представителям пенициллинов (пиперациллин, ампициллин-сульбактам, тикарциллин-клавуланат), карбапенемов (меропенем), цефалоспоринов (цефепим, цефуроксим, цефтриаксон,), монобактамов (азтреонам), фторхинолов (левофлоксацин, моксифлоксацин), тетрациклинов (тайгециклин), другим антимикробным препаратам (триметоприм, хлорамфеникол, колистин) [6].

В 2021г. штаммы *Kl. pneumoniae* демонстрируют высокую чувствительность к колистину (93,2%) и умеренную к цефотаксиму (55,93%), цiproфлоксацину (57,14%) и гентамицину (62,71%).

Выводы:

1. Изучение резистентности к антибактериальным препаратам в РБ на современном этапе направлено на поиск причин формирования устойчивости, подбор оптимальных комбинаций из 2 и более химиотерапевтических препаратов.

2. В РБ гены экстремально устойчивых штаммов *Kl. pneumoniae* представлены: *bla*_{NDM}, *bla*_{ОХА-48} и *bla*_{КРС}-генами.

3. Карбапенемы и колистин входят в состав комбинаций, к которым экстремально резистентные штаммы *Kl. pneumoniae* чувствительны в большинстве случаев; самая эффективная комбинация: дорипенем, колистин, кларитромицин – 79,1%.

4. В г. Гомеле экстремально-резистентные штаммы *Kl. pneumoniae* встречаются с 2013г. до настоящего времени.

5. В 2021г. штаммы *Kl. pneumoniae* демонстрируют высокую чувствительность лишь к колистину (93,2%).

Литература

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

2. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. J Glob Antimicrob Resist. 2021 Jun;25:26-34. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.020. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667703.

3. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H. *Клебсиеллезная пневмония* и ее устойчивость к антибиотикам: библиометрический анализ. Biomed Res Int. 2022, 6 июня;2022:1668789. doi: 10.1155/2022/1668789 . PMID: 35707374; PMCID: PMC9192197.

4. Тапальский, Д.В. Распространенность *Klebsiella pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз в гомельской области беларуси и их чувствительность к антибиотикам, комбинациям антибиотиков, дезинфектантам / Д.В. Тапальский, О.И. Савченко, Н.А. Бонда // Инфекция и иммунитет. – 2019. – . – Т. 9, № 5-6. – С. 671–679
5. Тапальский, Д.В. Бактерицидная активность комбинаций антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* с устойчивостью к колистину / Д.В. Тапальский, Т.А. Петровская // Медицинские новости. – 2020. – . – № 2. – С. 63-66
6. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара / Д.В. Тапальский [и др.] // ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 15-22