

УДК 616.98-06:725.51

## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* НА ПРИМЕРЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Антонова Е.Г.<sup>1</sup>, Жильцов И.В.<sup>2</sup>, Митряйкина Ю.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

**Реферат.** Широкое распространение в стационарах различного профиля инфекционных агентов, в основном представителей семейства *Enterobacteriaceae*, обладающих устойчивостью к антибиотикам, представляет серьезную угрозу для всех достижений современной медицины. Особого внимания заслуживает появление штаммов *K. pneumoniae*, демонстрирующих резистентность к группам препаратов, ранее считавшихся резервными (карбапенемы, полимиксины, тигециклин). При этом их устойчивость может варьировать от множественной до экстремальной и даже панрезистентности. Ряд публикаций указывает на отдельные факторы, позволяющие определить группы пациентов, подверженных развитию инфекций, вызванных мультирезистентными возбудителями. Изучены основные фенотипы резистентности изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из материала пациентов крупного многопрофильного стационара, а также проанализирована взаимосвязь между основными факторами риска (возраст, пол, длительность пребывания в стационаре, сопутствующие патологии, предыдущие госпитализации в стационар, факт приема антибиотиков, госпитализация или перевод в РАО и др.) и формированием устойчивости к антибиотикам.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность; *Klebsiella pneumoniae*; факторы риска; карбапенемы.

**Введение.** В современном мире актуальной мультидисциплинарной проблемой в здравоохранении является неуклонный рост числа инфекций, обусловленных устойчивыми к антибиотикам возбудителями, в первую очередь связанных с оказанием медицинской помощи. Быстрое распространение резистентных бактерий ставит под угрозу все достижения современной медицины. Особую тревогу вызывает появление в стационарах штаммов *K. pneumoniae*, обладающих множественной (MDR – *multidrug resistance*), экстремальной (XDR – *extensively drug resistance*) и панрезистентностью (PDR – *pandrug resistance*) к антибактериальным лекарственным средствам (АБЛС). Для клинических изолятов *K. pneumoniae* существует множество возможностей и универсальных механизмов для формирования устойчивости к представителям важнейших классов антибиотиков. Многообразие хромосомных генов, мутации в которых индуцируют антимикробную резистентность, обеспечивает быструю адаптацию патогена к АБЛС за счет создания многоуровневой системы нейтрализации антибиотиков [1]. Большинство генов, кодирующих продукцию приобретенных  $\beta$ -лактамаз, находятся в составе интегров, в которые дополнительно включены генные кассеты, несущие детерминанты

резистентности к другим классам антибиотиков. Интегроны, обладающие мобильностью, способны быстро распространяться между микроорганизмами, что важно для реализации феномена резистентности к большинству АБЛС наиболее экономным для *K. pneumoniae* способом [1; 2].

Инфекции, сопровождающие лечебно-диагностический процесс, как правило, специфичны и определяются профилем оказываемой медицинской помощи в каждом учреждении здравоохранения, однако существует ряд факторов, увеличивающих риски их возникновения. Наиболее значимыми для развития инфекций, вызванных штаммами *K. pneumoniae*, обладающих резистентностью к карбапенемам и другим классам часто применяемых антибиотиков, считают длительное нахождение пациента в стационаре, госпитализацию и пребывание в отделении анестезиологии и реанимации (РАО), проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), трахеотомию, постановку центрального венозного катетера, предшествующее применение каких-либо АБЛС (в первую очередь – карбапенемов, фторхинолонов, аминогликозидов, карбоксипенициллинов) и парентеральное питание [3]. В других работах, анализирующих влияние различных вмешательств и состояний на воз-

никновение инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae*, выделяют колонизацию кишечника этим патогеном, проведение интраабдоминальных операционных вмешательств, лучевую и химиотерапию, использование  $\beta$ -лактамов антибиотиков и фторхинолонов менее трех месяцев назад, а также нарушение функции почек, пожилой возраст, иммобилизацию пациента, оперативные вмешательства [4, 5]. Наличие таких факторов в ряде случаев позволяет стратифицировать пациентов; с выделением из их числа лиц с высоким риском мультирезистентности возбудителя.

**Цель исследования** – определение основных фенотипов резистентности и оценка факторов риска инфицирования в многопрофильном стационаре множественно-, экстремально- и панрезистентными штаммами *K. pneumoniae*.

**Материалы и методы.** Изучены 170 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из материала пациентов, находившихся на лечении в терапевтических и хирургических отделениях УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2018–2021 гг.

Критерием включения в исследование изолятов *K. pneumoniae* являлось выделение возбудителя из стерильного в норме локуса (кровь, ликвор) или в диагностически значимом количестве из нестерильного локуса (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, моча, отделяемое из дренажей и ран). Чувствительность к основным используемым в стационаре группам АБЛС определяли при помощи диско-диффузионного метода (стандартные диски, *HiMedia Laboratories*) и методом последовательных микроразведений в бульоне с измерением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии с ISO 20776 1 : 2006. При интерпретации результатов руководствовались оценочными критериями *EUCAST*, версия 10.0.

Были проанализированы данные медицинских карт госпитализированных пациентов, проведена оценка следующих характеристик: возраст, пол, длительность пребывания в стационаре, сопутствующие патологии, факт приема любых АБЛС и госпитализации в стационар в предшествующие три месяца, госпитализация или перевод в РАО, проведение ИВЛ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы *StatSoft*

*Statistica* 10. Для установления статистических взаимосвязей между анализируемыми признаками использовали корреляционный анализ Спирмена (*Spearman*). Для выявления статистической значимости различий качественных признаков применяли тест по критерию Хи-квадрат (*Chi-square*). Если количество наблюдений в любой из ячеек таблицы сопряженности было  $<10$ , но  $\geq 5$ , использовали тест по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетса (*Yates*), а также точный тест Фишера (*Fisher's exact test*) в случае, если величина признака в любой из ячеек четырехпольной таблицы сопряженности была  $<5$ . Наличие статистической значимости констатировалось при величине показателя вероятности нулевой гипотезы  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Большинство изученных изолятов *K. pneumoniae* ( $n = 124$ , 72,9 %) соответствовали критериям госпитального происхождения [6]. Из материала пациентов, находившихся в отделениях хирургического профиля (торакальном, ожоговом, гнойной хирургии и др.) и в РАО, были выделены 132 изолята *K. pneumoniae* (77,6 %).

Выделенные изоляты *K. pneumoniae* характеризовались высоким уровнем устойчивости к группе  $\beta$ -лактамов антибиотиков: ампициллин – 98,8 %, цефепим – 98,6 %, цефотаксим и тикарциллин/клавуланат – 94,7 %, амоксициллин/клавуланат – 88,2 %, меропенем – 86,4%, цефоперазон/сульбактам – 86,0 %. Обнаружена крайне высокая резистентность к фторхинолонам и очень высокая к аминогликозидам: 96,4 % изолятов *K. pneumoniae* были нечувствительны к левофлоксацину и цiproфлоксацину, к амикацину были устойчивы 61,7 %. Среди 147 карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* резистентными к колистину были 55,7 % изолятов, причем для 38 изолятов (25,8 %) значения МПК были равны или превышали 64 мкг/мл. Активность тигециклина в отношении *K. pneumoniae* определялась по значениям МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>, устойчивыми оказались 20 % изучаемых изолятов.

В соответствии с международным экспертным предложением по стандартному определению приобретенной устойчивости [7] были определены штаммы, обладающие различными фенотипами резистентности к основным группам АБЛС (MDR, XDR, PDR). Обращаем внимание, что более 27 % возбудителей обла-

дали чувствительностью только к колистину и тигециклину, а более 21 % – только к тигециклину. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица – Фенотипы устойчивости *K. pneumoniae* ( $n = 170$ ) к основным группам антибактериальных лекарственных средств

		ЦС III-IV	КП	АГ	ФХ	Кол	Тиг	n (%)
Carba-S		S	S	S	S	S	S	6 (3,5)
		S	S	S	R	S	S	2 (1,2)
		R	S	S	R	S	S	15 (8,8)
Carba-R	MDR	S	R	S	R	R	S	1 (0,6)
		R	R	S	R	S	S	12 (7,1)
	XDR	R	R	R	R	S	S	47 (27,6)
		R	R	S	R	S	R	2 (1,2)
		R	R	S	R	R	S	16 (9,4)
		R	R	S	R	R	R	11 (6,4)
		R	R	R	R	R	S	37 (21,7)
		R	R	R	R	S	R	4 (2,4)
		R	R	R	R	R	R	17 (10,0)
	PDR	R	R	R	R	R	R	17 (10,0)

Примечание: ЦС III-IV – цефалоспорины III и IV поколений, КП – карбапенемы, АГ – аминогликозиды, ФХ – фторхинолоны, Кол – колистин, Тиг – тигециклин, Carba-S – чувствительные к карбапенемам штаммы, Carba-R – резистентные к карбапенемам штаммы

Среди 170 пациентов, включенных в исследование, было 106 мужчин (62,4 %) и 64 женщины (37,6 %). Медиана возраста составила 58 лет (25–75 %о: 47–68 лет), медиана длительности лечения в стационаре – 35 койко-дня (25–75 %о: 20,0–55,7 койко-дня). В структуре нозологий преобладали инфекции нижних дыхательных путей (31,2%) и сепсис (27,6%). Инфекции кожи и мягких тканей зарегистрированы в 22,3 % случаев, интраабдоминальные инфекции – в 11,2 % случаев. Реже встречались инфекции мочевыводящих путей, вторичный гнойный менингоэнцефалит и инфекции костей и суставов – в 3,5 %, 2,4 % и 1,8 % случаев соответственно.

Факт госпитализации или перевода в РАО установлен для 129 пациентов (75,9 %), ИВЛ проводилась 75 пациентам (44,1 %), предыдущие госпитализации в стационар в течение трех месяцев зафиксированы для 104 пациентов (61,2 %), АБЛС на этапах лечения, предшествующих госпитализации, назначались 79 пациентам (46,5 %).

Пациенты, включенные в исследование, имели ряд сопутствующих заболеваний. Наиболее часто регистрировалась патология сердечно-сосудистой системы – в 52,9 % случаев ( $n = 90$ ), сахарный диабет – в 21,8 % случаев

( $n = 37$ ), хроническая почечная недостаточность – в 20 % ( $n = 34$ ), заболевания центральной и периферической нервной системы – в 18,2 % ( $n = 31$ ), хронические обструктивные заболевания легких – в 12,9 % случаев ( $n = 22$ ). Ранее выявленные онкологические заболевания регистрировались в 8,8 % случаев ( $n = 15$ ), печеночная недостаточность – у 5,9 % пациентов ( $n = 10$ ), аутоиммунные заболевания – у 1,2 % ( $n = 2$ ).

Корреляционный анализ Спирмена показал, что госпитализация или перевод пациентов в РАО демонстрирует слабую прямую корреляцию с наличием резистентности к карбапенемам у выделенных изолятов *K. pneumoniae* ( $R = 0,18$ ,  $n = 170$ ,  $p = 0,015$ ), равно как и с фактом наличия экстремальной и панрезистентности у возбудителя ( $R = 0,21$ ,  $n = 170$ ,  $p = 0,0054$ ). Также установлена практически аналогичная прямая корреляция между степенью резистентности изолятов *K. pneumoniae* и нахождением пациентов в РАО ( $R = 0,22$ ,  $n = 170$ ,  $p = 0,0046$ ). В то же время не выявлена статистическая зависимость между возрастом пациентов, полом, продолжительностью госпитализации в стационар, наличием сопутствующих заболеваний и обнаружением антибиотикорезистентности у клинических изолятов *K. pneumoniae*.

Проанализирована частота выделения изолятов *K. pneumoniae*, чувствительных к карбапенемам и резистентных к ним, в том числе обладающих MDR или XDR-фенотипами, и отдельно – изолятов с панрезистентностью среди пациентов с разными нозологиями, сопутствующей патологией и изучаемыми факторами риска. Установлено, что частота выявления XDR- и PDR-возбудителей по сравнению с чувствительными изолятами значимо выше среди пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей ( $p = 0,024$  и  $p = 0,0034$ , соответственно). У пациентов с интраабдоминальными инфекциями чаще выделялись MDR- или XDR-изоляты ( $p = 0,022$ ), как и в случаях пациентов с инфекциями мочевых путей ( $p = 0,044$ ).

Установлено, что только среди пациентов с хронической почечной недостаточностью частота выявления PDR-изолятов *K. pneumoniae* была значимо выше, чем Carba-S изолятов ( $p = 0,0061$ ). Среди пациентов с другой сопутствующей патологией статистически значимой разницы в частоте встречаемости возбудителей с различной резистентностью к антибио-

тикам не выявлено. Частота госпитализаций в РАО оказалась значимо выше у пациентов, заболевание которых было вызвано *MDR*- или *XDR*-изолятами, а также *PDR*-изолятами *K. pneumoniae*, чем у пациентов, у которых были выделены *Carba-S* изоляты ( $p = 0,032$  и  $p = 0,041$  соответственно). Практически аналогичные результаты были получены для пациентов, которым потребовался перевод на ИВЛ ( $p = 0,011$  и  $p = 0,038$ ), что прямо указывает на более тяжелое течение заболеваний, вызванных мультирезистентными и панрезистентными штаммами *K. pneumoniae*.

**Заключение.** В крупных стационарах широко распространены штаммы *K. pneumoniae*, обладающие экстремальным профилем резистентности и панрезистентностью, что способствует более тяжелому течению заболевания, повышению частоты госпитализации пациентов в РАО, перевода на ИВЛ, а также существенно затрудняет проведение эффективной

антибактериальной терапии. Наличие сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, иной сопутствующей патологии, предшествующие госпитализации и прием антибиотиков не всегда могут быть определяющими факторами для стратификации пациентов и выделения лиц с более высоким риском возникновения инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *K. pneumoniae*.

В современных реалиях для оптимизации лечения инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *K. pneumoniae*, при условии активной циркуляции возбудителей с различным фенотипами устойчивости, более оптимальным считается проведение «патоген-специфической» терапии на основании результатов микробиологического мониторинга в стационаре, а также полученных качественных микробиологических и молекулярно-генетических данных.

### Список цитированных источников

1. Бочарова, Ю.А. Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность / Ю.А. Бочарова, Т.А. Савинова, И.В. Чеботарь // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 187–201.
2. Тапальский, Д.В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции / Д.В. Тапальский, В.А. Осипов, С.В. Жаворонок // Медицинский журнал – 2012. – Т.40, № 2. – С. 10–15.
3. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta – Analysis / P. Liu [et al.] // Microbial Drug Resistance. – 2018. – Vol. 24, N 2. – P. 190–198.
4. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and Mortality of *Klebsiella pneumoniae* Infection / Z. Wang [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2018. – Vol. 131, № 1 – P. 56–62.
5. Bassetti, M. How to manage KPC infections / M. Bassetti, M. Peghin // Therapeutic Advances in Infectious Disease. – 2020. – Vol. 7. – P. 1–12.
6. Horan, T.C. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T. C. Horan, M. Andrus, M. A. Dudeck // American Journal Infection Control. 2008;36(5):309–332.
7. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A-P. Magiorakos [et al.] // Nature Microbiology. – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 268–281.

### ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR INFECTION WITH MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* USING THE EXAMPLE OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Antonova E.G.<sup>1</sup>, Zhiltsov I.V.<sup>2</sup>, Mitraikina Yu.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

The wide spread of infectious agents in hospitals of various profiles, mainly representatives of the Enterobacteriaceae family, which are resistant to antibiotics, poses a serious threat to all achievements of modern medicine. Special attention should be paid to the appearance of *K. pneumoniae* strains demonstrating resistance to groups of drugs previously considered reserve (carbapenems, polymyxins, tigecycline). At the same time, their resistance can vary from multiple to extreme and even pan-resistance. A number of publications point to individual factors that make it possible to identify groups of patients susceptible to the development of infections caused by multidrug-resistant pathogens. The main resistance phenotypes of *K. pneumoniae* strains isolated from the material of patients in a large multidisciplinary hospital were studied, and the relationship between the main risk factors (age, gender, duration of hospital stay, concomitant pathologies, previous hospitalization, the fact of taking antibiotics before the current case, hospitalization or transfer to intensive care unit, etc.) and the development of antibiotic resistance was analyzed.

**Keywords:** antibiotic resistance; *Klebsiella pneumoniae*; risk factors; carbapenems.