

Клиническая значимость и динамика антибиотикорезистентности потенциальных БЛРС-продуцентов в многопрофильном стационаре (локальные данные)

Ортенберг Э.А.¹, Шпилькина Л.В.², Хохлявина Р.М.², Кирушок Г.И.², Христенко Я.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

² ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», Тюмень, Россия

Контактный адрес:

Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort@sibtel.ru

Ключевые слова: *E. coli*,
K. pneumoniae, БЛРС,
антибиотикорезистентность.

В динамике (2014-2016 гг.) проведена оценка роли *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* в этиологии инфекций дыхательных путей, кровотока, мочевых путей и раневой инфекции, а также уровня резистентности к используемым антибиотикам в зависимости от продукции бета-лактамаз расширенного спектра в одном из стационаров г. Тюмени. Полученные результаты в целом отражают общероссийские тенденции, но выявлены и локальные особенности.

Clinical significance and changes in antimicrobial resistance in ESBL producers isolated over the 2014-2016 in a regional teaching hospital

Ortenberg E.A.¹, Shpilkina L.V.², Khokhlyavina R.M.², Kirushok G.I.², Khristenko Ya.V.¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Regional Clinical Hospital #1, Tyumen, Russia

Contacts:

Eduard A. Ortenberg
E-mail: edort@sibtel.ru

Key words: *E. coli*, *K. pneumoniae*,
ESBL, antimicrobial resistance.

The role of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the etiology of respiratory tract, bloodstream, urinary tract and soft tissue infections in the Tyumen Regional Clinical Hospital has been evaluated for three years time period (2014-2016). Dependence of antimicrobial resistance of the above mentioned pathogens was estimated in accordance with the ESBL production status. The results of the study resembled the country-level data with some local features.

Продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) энтеробактериями является общепризнанным фактором, ухудшающим результаты антибактериальной терапии, в первую очередь, в связи с низкой эффективностью пенициллинов и цефалоспоринов [1]. Вместе с тем, доля таких штаммов, роль их в возникновении инфекций различной локализации, уровень резистентности, могут существенно отличаться не только в разных странах и регионах [2, 3], но и в пределах одного города [4] и даже в разных отделениях одного стационара. Данные ОКБ №2 Тюмени были включены в публикации по результатам ряда масштабных российских многоцентровых исследований [4, 5], изучавших распространенность БЛРС-продуцентов и их чувствительность к антибиотикам. Вместе с тем, эти исследования завершены достаточно давно (ситуация могла измениться), проводилась только оценка штаммов, полученных из отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), не включались данные Тюменской ОКБ №1. Получение современных «локальных» данных может послужить дополнением к результатам упомянутых исследований и облегчить принятие конкретных клинических и организационных решений в крупном многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Проанализированы данные, полученные лабораторией клинической микробиологии ОКБ № 1 г. Тюмени за 2014-2016 гг. (6971 изолят за 3 года). Подсчитано число этиологически значимых штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из мочи, дыхательных путей (промывные воды бронхов и аспираты из трахеи), крови и раневого отделяемого.

Чувствительность штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* к цефотаксиму, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину, имипенему и эртапенему определялась диско-диффузионным методом; фенотипическим методом «двойных» дисков выявляли продуцентов БЛРС среди протестированных штаммов. Интерпретацию результатов определения чувствительно производили в соответствии с методическими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (Версия 2015-02). При представлении результатов резистентные и умереннорезистентные изоляты объединяли в группу нечувствительных. С учетом того, что полученные данные носили непараметрический характер, статистическая

обработка проводилась с использованием критерия χ^2 либо двустороннего точного критерия Фишера.

Данные об объёмах приобретения (и использования) антибиотиков оценивались по материалам больничной аптеки.

Результаты

Потенциальные продуценты БЛРС (*E. coli* и *K. pneumoniae*) составили существенную часть выделенной у пациентов флоры (Таблица 1).

Как видно из данных таблицы 1, наибольшее количество проб для исследования составляло раневое отделяемое, наименьшее – кровь. В качестве причины возникновения инфекции мочевых путей *E. coli* в течение всего периода наблюдения занимала ведущую позицию. Достаточно заметной была её роль и при раневой инфекции (5 позиция после стафилококков, неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) и энтерококков – данные об этой флоре в таблице не представлены). В остальных случаях доля *E. coli* составляла менее 10% за весь период наблюдения без каких-либо закономерностей в динамике.

K. pneumoniae конкурировала с энтерококком за вторую позицию (после *E. coli*) при инфекциях мочевых путей (хотя на протяжении периода наблюдения её доля достоверно снизилась), занимала вторую позицию (после НГОБ) по выделению из промывных вод бронхов и аспирата из трахеи у интубированных пациентов, вторую позицию (после стафилококков) при инфекциях кровотока, в последнем случае доля *K. pneumoniae* на протяжении периода наблюдения достоверно возросла (более, чем в 2 раза). При раневой инфекции *K. pneumoniae* также конкурировала за вторую позицию (после стафилококков) с

Таблица 1. Частота выделения *E. coli* и *K. pneumoniae* при инфекциях различной локализации (% от общего числа штаммов)

| Источник | Вид | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. |
|--------------------|----------------------|------------|------------|-------------|
| Моча | <i>E. coli</i> | 49,3% | 44,3% | 46,5% |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 12,9% | 11,8% | 8,3%* |
| | Всего штаммов | 535 | 811 | 736 |
| Дыхательные пути | <i>E. coli</i> | 7,6% | 4,4% | 5,2% |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 17,5% | 16,1% | 15,4% |
| | Всего штаммов | 394 | 448 | 666 |
| Кровь | <i>E. coli</i> | 1,5% | 9,3% | 4,8% |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 8,9% | 12,7% | 18,6%* |
| | Всего штаммов | 135 | 150 | 167 |
| Раневое отделяемое | <i>E. coli</i> | 9,7% | 10,4% | 8,5% |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 15,0% | 13,4% | 11,9% |
| | Всего штаммов | 842 | 925 | 1162 |

* $p < 0,02$ в сравнении с данными 2014 г.

Таблица 2. Соотношение БЛРС(+) и БЛРС(-) штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* в зависимости от профиля отделения

| Тип отделения | Микроорганизм (число штаммов) | БЛРС(+), % | | |
|---------------|-------------------------------|------------|---------|---------|
| | | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. |
| ОРИТ | <i>E. coli</i> (132) | 85% | 49%* | 61,4%* |
| | <i>K. pneumoniae</i> (236) | 88% | 76% | 89,8%* |
| Другие | <i>E. coli</i> (974) | 30%** | 18,4%** | 23,8%** |
| | <i>K. pneumoniae</i> (338) | 63%** | 54,5%** | 65,3%** |
| Суммарно | <i>E. coli</i> | 39,5% | 21,2%* | 28,1%* |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 76% | 63,2%* | 77% |

* $p < 0,05$ между годами наблюдения.

** $p < 0,01$ между данными в ОРИТ и вне ОРИТ.

НГОБ и энтерококком (частота выделения этих штаммов была примерно одинаковой).

Данные по соотношению штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующих и не продуцирующих БЛРС, сравнивали для ОРИТ, для отделений иного профиля и суммарно (Таблица 2).

Число штаммов *K. pneumoniae*, полученных из ОРИТ и других отделений, было сопоставимым, в то время как число штаммов *E. coli* из ОРИТ составляло значительно меньшую часть. Как видно из таблицы, доля БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* на протяжении периода наблюдения существенно колебалась как в ОРИТ, так и в отделениях иного профиля: в 2015 г., в сравнении с 2014 г., наблюдалось практически двукратное её снижение, а в 2016 г. число БЛРС-продуцентов вновь возросло примерно на 20% (все эти отличия статистически достоверны).

Доля БЛРС-продуцентов среди штаммов *K. pneumoniae* все годы наблюдения суммарно была в 2-3 раза выше, чем у *E. coli*, колебания её были существенно менее выражены, даже если различия и достигали уровня достоверности. Доля БЛРС-продуцентов в ОРИТ все годы наблюдения была достоверно выше (в 1,5-2,5 раза), чем в отделениях другого профиля.

На протяжении периода наблюдения чувствительность штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, не продуцировавших БЛРС, составляла 100% или была близка к этой цифре для цефотаксима, амикацина и карбапенемов и была несколько ниже (70-90% в разные годы) в отношении гентамицина и ципрофлоксацина.

БЛРС-продуценты были полностью устойчивы к цефотаксиму. Чувствительность этих штаммов к другим тестируемым антибиотикам (Таблица 3) существенно варьировала.

Наиболее высокую и стабильную эффективность в отношении всех БЛРС-продуцентов во всех отделениях, включая ОРИТ, проявил имипенем – чувствительность к нему была не ниже 90%. Активность эртапенема в отношении *E. coli* также была стабильно высокой, но в отношении *K. pneumoniae* она

Таблица 3. Динамика антибиотикочувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* (% чувствительных штаммов). Данные округлены до целых цифр

| Антибиотик | Штамм | Отделение | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. |
|----------------|----------------------|-----------|---------|---------|---------|
| Гентамицин | <i>E. coli</i> | ОРИТ | 29 | 59* | 28 |
| | | Вне ОРИТ | 61 | 47 | 61 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | ОРИТ | 47 | 20* | 45 |
| | | Вне ОРИТ | 86 | 42 | 37 |
| Амикацин | <i>E. coli</i> | ОРИТ | 71 | 85 | 91* |
| | | Вне ОРИТ | 91 | 89 | 97 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | ОРИТ | 69 | 52 | 72 |
| | | Вне ОРИТ | 80 | 65 | 78 |
| Ципрофлоксацин | <i>E. coli</i> | ОРИТ | 20 | 23 | 34 |
| | | Вне ОРИТ | 61 | 35* | 37* |
| | <i>K. pneumoniae</i> | ОРИТ | 7 | 14 | 18 |
| | | Вне ОРИТ | 9 | 22 | 23 |
| Имипенем | <i>E. coli</i> | ОРИТ | 100 | 96 | 100 |
| | | Вне ОРИТ | 100 | 100 | 100 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | ОРИТ | 96 | 91 | 90 |
| | | Вне ОРИТ | 100 | 95 | 99 |
| Эртапенем | <i>E. coli</i> | ОРИТ | 100 | 96 | 94 |
| | | Вне ОРИТ | 100 | 95 | 99 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | ОРИТ | 83 | 48** | 58** |
| | | Вне ОРИТ | 94 | 73* | 73* |

* $p < 0,02$ в сравнении с 2014 г.

** $p < 0,001$ в сравнении с 2014 г.

была изначально несколько ниже, чем у имипенема (особенно в ОРИТ), в дальнейшем показатели чувствительности снизились почти в 2 раза с последующим незначительным ростом. Вне ОРИТ чувствительность *K. pneumoniae* в 2015-2016 гг. также была достоверно (на 20%) ниже, чем в 2014 г.

Необходимо отметить, что скрининг на продукцию карбапенемаз не проводился.

Ввиду различий в динамике чувствительности, при использовании формальных критериев интерпретации результатов определения чувствительности, к имипенему и эртапенему мы проанализировали данные о динамике их приобретения и использования в стационаре, начиная с 2012 г. (за 2 года до начала оценки резистентности) – Таблица 4.

В сравнении с 2012 г., в последующие годы возросло использование обоих антибиотиков, но если для имипенема это увеличение составило 2,5-3 раза, то для эртапенема – 7-8 раз (с небольшим снижением в 2016 г.).

Активность амикацина в отношении штаммов *E. coli* лишь незначительно уступала карбапенемам (единственное исключение – данные по ОРИТ в 2014 г.). В отношении *K. pneumoniae* активность была существенно ниже: процент чувствительных штаммов в ОРИТ колебался между 50 и 70%, вне ОРИТ – между 65 и 80%. Второй аминогликозид – гентамицин – проявил более низкую активность: максимальная чувствительность *E. coli* к нему составила около 60%, а *K. pneumoniae* (за одним исключением) – не выше 50%.

Чувствительность штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину как в ОРИТ, так и в отделениях иного профиля в основном не превышала 40%, в отношении *K. pneumoniae* – 25%, что исключает его эмпирическое использование в качестве антибиотика против БЛРС-продуцентов.

Таблица 4. Динамика приобретения/использования имипенема и эртапенема (г) – 2012-2016 гг. (имипенем – оригинальный и генерический – без учёта циластатина)*

| Антибиотик | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Имипенем | 1107 | 3708 | 2500 | 3198 | 3295 |
| Эртапенем | 216 | 1632 | 1765 | 1772 | 1159 |

* число койко/дней по годам существенно не менялось.

Обсуждение результатов

Потенциальные продуценты БЛРС – *E. coli* и *K. pneumoniae* – составили примерно четверть от всех исследованных за 3 года грампозитивных и грамотрицательных изолятов. Оба вида микроорганизмов вызывали инфекции различной локализации, что отмечено в ряде работ [6, 7], хотя *E. coli* – преимущественно инфекции мочевых путей.

Общее число штаммов БЛРС-продуцентов, изученных нами, сопоставимо с таковым в упомянутых российских многоцентровых исследованиях [4, 5]. Результаты также представляются в целом сопоставимыми, в частности, доля БЛРС-продуцентов среди штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов ОРИТ (соответственно, в среднем около 60 и 80%). Вне ОРИТ доля таких штаммов была достоверно (на 20-30%) ниже – данные такого рода в приведенных работах [4, 5] не представлены. Причем, в исследовании М.В. Эдельштейна и соавт [4] за 5-летний период (1998-2003 гг.) отмечено значительное увеличение доли БЛРС-продуцирующих штаммов. Судя по нашим данным, за последующий период (более 10 лет) дальнейшего роста не прои-

зошло. Более того, число БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* оказалось в 1,5 раза ниже, чем в среднем по РФ [5] в 2008 г.

Штаммы, не продуцировавшие БЛРС, на всём протяжении исследования оставались высокочувствительными практически ко всем тестируемым антибиотикам.

В то же время БЛРС-продуценты (в ОРИТ и, в меньшей степени, вне ОРИТ) кроме цефалоспоринов также были малочувствительны к гентамицину и ципрофлоксацину, что уже более десятилетия назад наблюдали в отечественных исследованиях [4, 5]. На протяжении 3 лет наблюдения чувствительность к гентамицину и ципрофлоксацину в отдельных случаях колебалась в довольно широких пределах, что существенного клинического значения не имеет, в связи с общим низким её уровнем. Нарастание у БЛРС-продуцентов корезистентности к фторхинолонам и гентамицину отмечается и в европейских исследованиях [8, 9].

Чувствительность к амикацину штаммов *E. coli* как в ОРИТ, так и вне ОРИТ в среднем была близка к 90%, причем в ОРИТ в 2016 г. уровень чувствительности был достоверно выше, чем в 2014 г. Штаммы *K. pneumoniae* были менее чувствительны (значимых различий между типами отделений не наблюдалось) уровень чувствительности – около 70% – примерно соответствовал средним данным, полученным по России [4] более десятилетия назад.

Как и в ранее проведенных исследованиях [4, 5], практически все штаммы *E. coli*, независимо от типа отделения, были чувствительны как к имипенему, так и к эртапенему. В то же время чувствительность штаммов *K. pneumoniae* к эртапенему в ОРИТ в 2014 г. была на 17% ниже, чем к имипенему, а в 2015-16 гг., в сравнении с 2014 г., произошло дальнейшее её достоверное снижение: в ОРИТ – на 35%, вне ОРИТ – на 22%. По-видимому, эти данные представляют локальную особенность, поскольку в недавно завершившемся ретроспективном когортном исследовании (проект INCREMENT) [10], эффективность эртапенема в отношении продуцентов БЛРС не уступала другим карбапенемам и была очень высокой. Есть основания связывать это снижение чувствительности с ростом масштабов использования эртапенема после 2012 г.

Выводы

Согласно данным, полученным в многопрофильном стационаре Тюменского региона в 2014-2016 гг.:

- Выявленная в ОРИТ доля БЛРС-продуцентов среди штаммов *K. pneumoniae* (около 70%) примерно соответствует данным, полученным более 10 лет назад в российском многоцентровом исследовании. Доля БЛРС-продуцентов среди штаммов *E. coli* (около 50%) ниже, чем в многоцентровом российском исследовании 2008 г.
- Доля БЛРС-продуцентов вне ОРИТ среди штаммов как *E. coli*, так и *K. pneumoniae* была достоверно ниже, чем в ОРИТ.
- Низкая чувствительность БЛРС-продуцентов к гентамицину и ципрофлоксацину и сравнительно сохраняемая к амикацину соответствует данным, полученным ранее в российских многоцентровых исследованиях.
- Наиболее высокую чувствительность БЛРС-продуценты проявили к группе карбапенемов (имипенем, эртапенем).

Локальной особенностью представляется снижение чувствительности штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС, к эртапенему (как в ОРИТ, так и вне ОРИТ), что связано с резким ростом масштабов его использования.

Литература

1. Pitout J.D., Laupland K.B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159-166.
2. Nijssen S., Florijn A., Bonten M.J. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:585-591.
3. Bochicchio G.V., Baquero F., Hsueh P.R., et al. *In vitro* susceptibilities of *Escherichia coli* isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide in 2002-2004: results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7(6):537-545.
4. Edelstein M.V., Stratchounski L.S., and the ROSNET study group. Trends in the Prevalence and Susceptibility of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* to Various Antimicrobial Agents in Russian ICUs. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija.* 2005;7(4):323-336. Russian. (Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2005;7(4):323-336.).
5. Ryabkova E.L., Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of *Escherichia coli* in Russian Hospitals. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija.* 2009;11(2):161-169. Russian. (Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. и соавт. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2009;11(2):161-169.).
6. Livermore D.M. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012;27(2):128-142.
7. Wilson J., Elgohari S., Livermore D.M., et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:451-458.
8. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785-796.
9. Höjgård S. Antibiotic resistance – why is the problem so difficult to solve? *Infect Ecol Epidemiol.* 2012;2:10.3402/iee.v2i0.18165.
10. Palacios-Baena Z.R., Gutiérrez-Gutiérrez B., De Cueto M., et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):906-913.