

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.4.49>

В. В. Буткевич¹, С. В. Жаворонок¹, Е. И. Гудкова²,
Е. Н. Николенко³, О. М. Залуцкая³, А. Ю. Романейко³,
Л. А. Анисько⁴, В. Н. Зайцева⁴

ДИНАМИКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ COVID-19 ЗА ПЕРИОД 2019–2021 гг.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

РНПЦ «Микробиологии и эпидемиологии»²

ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии
и фтизиатрии»³

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»⁴

Грамотрицательные бактерии продолжают лидировать по показателям антибиотикорезистентности среди возбудителей оппортунистических инфекций. Особое место среди них занимает *K. pneumoniae*, с высокой частотой вызывающие вторичные бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19.

Цель работы. Изучить динамику чувствительности/устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биологического материала у пациентов с вторичной бактериальной инфекцией при COVID-19.

Материалы и методы. По показателю чувствительности/устойчивости изучены 535 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 в различных регионах Республики Беларусь в период 2019–2021 гг.

Результаты. Доля клинических изолятов *K. pneumoniae*, резистентных к антибиотикам увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. и составила для карбапенемов в 2019 г. эртапенем – $46,4 \pm 3,35$ %, имипенем – $35,8 \pm 3,19$ % и меропенем – $39,6 \pm 3,28$ % и в 2021 г. эртапенем $66,7 \pm 4,74$ % ($p = 0,000603$), имипенем $54,4 \pm 4,66$ % ($p = 0,001253$) и меропенем $54,5 \pm 4,49$ % ($p = 0,008182$). *K. pneumoniae* проявила высокую частоту резистентности к колистину: в 2019 г. – $95,0 \pm 4,87$ %, в 2020 г. – $100,0 \pm 0,0$ % ($p = 0,311608$), в 2021 г. – $55,3 \pm 7,25$ % ($p = 0,000046$).

Вывод. Среди клинических изолятов *K. pneumoniae*, наблюдалось широкое распространение резистентности к большинству антибиотиков, а также рост резистентности к карбапенемам.

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, COVID-19, *K. pneumoniae*.

V. V. Butkevich, S. V. Zhavoronok, E. I. Gudkova,
E. N. Nikolenko, O. M. Zaluckaya, A. Y. Romaneyko,
L. A. Anisko, V. N. Zaitseva

DYNAMICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CLINICAL ISOLATES FROM PATIENTS WITH SECONDARY BACTERIAL INFECTION DURING COVID-19 FOR THE PERIOD 2019–2021

Gram-negative bacteria (GAB) continue to lead in terms of antibiotic resistance among the causative agents of opportunistic infections. *K. pneumoniae* occupies a special place

among GOBs, causing secondary bacterial infections with a high frequency in patients with COVID-19.

Objective. To study the dynamics of sensitivity/resistance to antibiotics of *K. pneumoniae* clinical isolates isolated from biological material in patients with secondary bacterial infection with COVID-19.

Materials and methods. In terms of sensitivity/resistance, 535 clinical isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with COVID-19 in various regions of the Republic of Belarus in the period 2019–2021 were studied.

Results. The proportion of clinical isolates of *K. pneumoniae* resistant to antibiotics against the background increased in 2021 compared to 2019 and was for carbapenems in 2019 ertapenem – $46,4 \pm 3,35$ %, imipenem – $35,8 \pm 3,19$ % and meropenem – $39,6 \pm 3,28$ % and in 2021 ertapenem $66,7 \pm 4,74$ % ($p = 0,000603$), imipenem $54,4 \pm 4,66$ % ($p = 0,001253$) and meropenem $54,5 \pm 4,49$ % ($p = 0,008182$). *K. pneumoniae* showed a high frequency of resistance to colistin: against the background of COVID-19 in 2019 – $95,0 \pm 4,87$ %, in 2020 – $100,0 \pm 0,0$ % ($p = 0,311608$), in 2021 – $55,3 \pm 7,25$ % ($p = 0,000046$).

Conclusion. Among clinical isolates of *K. pneumoniae*, widespread resistance to most antibiotics was observed, as well as an increase in resistance to carbapenems.

Key words: antibiotics, resistance, COVID-19, *K. pneumoniae*.

Распространение COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) создало благоприятные условия для появления генетических мутаций, как для вирусов, так и для бактерий различных видов.

На фоне мутаций генов разных вариантов вируса SARS-CoV-2, также претерпевают изменения гены бактерий, связанные с антибиотикорезистентностью. *Klebsiella pneumoniae*, считается одним из самых проблемных инфекционных возбудителей среди грамотрицательных бактерий. Американское сообщество по инфекционным болезням ввело термин «ESKAPE» (*Enterobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*), в который вошли наиболее значимые бактериальные возбудители оппортунистических инфекций. Частота обнаружения *K. pneumoniae*, характеризующихся множественной и экстремальной устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП), в последние годы значительно возросла [1, 2].

Известен 21 ген, отвечающий за наличие резистентности к антибиотикам у бактерий, среди них наиболее значимыми являются (AmpC, TEM, CTX-M, VIM, NDM, FLOR, tetG) и недавно обнаруженный ген (MCR-1), коди-

рующий лекарственную устойчивость к колистину [3].

Наблюдаются два типа устойчивости к антибиотикам: механизм приобретения генов β-лактамаз расширенного спектра (ESBL) (например, TEM, CTX-M и OXA), которые обеспечивают устойчивость к цефалоспориновым и монобактамным антибиотикам. Другим механизмом резистентности к карбапенемам, который осуществляется с помощью продукции карбапенемаз (NDM, VIM и KPC) – ферментов, разрушающих АМП, что вызывает затруднения при лечении бактериальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и других возбудителей оппортунистических инфекций [4, 5]. Распространение множественной резистентности к антибиотикам среди основных возбудителей вторичных бактериальных инфекций при COVID-19, представляет реальную угрозу и определяет необходимость постоянного мониторинга чувствительности/устойчивости возбудителей, входящих в группу «ESKAPE» [6].

Цель исследования – изучить динамику чувствительности/устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, возбудителей вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В данной статье представлены результаты анализа оценки чувствительности/устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биологического материала (крови и мокроты) у пациентов Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ «Пиф») и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» направленных из различных регионов Республики Беларусь, с вторичной бактериальной инфекцией и COVID-19 в период с 2019 по 2021 гг. У всех пациентов диагноз коронавирусной инфекции COVID-19 подтвержден методом ПЦР. В исследовании участвовал только один клинический изолят от каждого пациента.

Клинические изоляты *K. pneumoniae* были разделены на 3 категории: устойчивые (R – resistant), умеренно-устойчивые (I – intermediate) и чувствительные (S – susceptible). Идентификацию и определе-

ние чувствительности/устойчивости клинических изолятов *K. pneumoniae* выполняли с использованием микробиологических анализаторов.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа чувствительности/устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам за 2019 г. были получены результаты, которые представлены в (таблице 1). Самая высокая эффективность выявлена у фосфомицина и триметоприма, частота обнаружения чувствительных изолятов составила $77,1 \pm 3,50$ % и $65,6 \pm 3,15$ % соответственно.

Среди аминогликозидов частота резистентности к амикацину составила $30,4 \pm 3,05$ %, к гентамицину – $39,1 \pm 3,29$ % и тобрамицину – $43,4 \pm 4,14$ %. Частота резистентности к карбапенемам была – эртапенему – $46,4 \pm 3,35$ %, имипенему – $35,8 \pm 3,19$ % и меропенему – $39,6 \pm 3,28$ %.

Таблица 1. Чувствительность/устойчивость к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2019 г.

Антибиотики	Устойчивые (R) (% ± m)		Умеренно-устойчивые (I) (% ± m)		Чувствительные (S) (% ± m)	
	n	%	n	%	n	%
Амикацин	69	30,4 ± 3,05	19	8,4 ± 1,84	139	61,2 ± 3,23
Гентамицин	86	39,1 ± 3,29	2	0,9 ± 0,64	131	59,5 ± 3,31
Тобрамицин	62	43,4 ± 4,14	1	0,7 ± 0,7	73	51,0 ± 4,18
Эртапенем	103	46,4 ± 3,35	4	1,8 ± 0,89	115	51,8 ± 3,35
Имипенем	81	35,8 ± 3,19	12	5,3 ± 1,49	133	58,8 ± 3,27
Меропенем	88	39,6 ± 3,28	4	1,8 ± 0,89	130	58,6 ± 3,1
Цефуроксим	133	59,9 ± 3,29	0	0,0 ± 0,0	89	40,1 ± 3,29
Цефтазидим	109	48,0 ± 3,32	13	5,7 ± 1,54	105	46,3 ± 3,31
Цефотаксим	76	57,6 ± 4,30	0	0,0 ± 0,0	56	42,4 ± 4,3
Цефепим	129	57,1 ± 3,29	4	1,8 ± 0,88	93	41,1 ± 3,27
Ампициллин	220	99,5 ± 0,45	0	0,0 ± 0,0	1	0,5 ± 0,5
Пиперациллин	86	59,7 ± 4,09	3	2,1 ± 1,19	55	38,2 ± 4,05
Амоксициллин/клавуланат	137	60,9 ± 3,25	1	0,4 ± 0,44	84	37,3 ± 3,22
Пиперациллин/тазобактам	102	47,0 ± 3,39	4	1,8 ± 0,91	111	51,2 ± 3,39
Колистин	19	95,0 ± 4,87	0	0,0 ± 0,0	1	5,0 ± 4,87
Триметоприм	74	32,6 ± 3,11	0	0,0 ± 0,0	149	65,6 ± 3,15
Фосфомицин	33	22,9 ± 3,50	0	0,0 ± 0,0	111	77,1 ± 3,50
Ципрофлоксацин	119	61,0 ± 3,49	1	0,5 ± 0,5	75	38,5 ± 3,48
Левифлоксацин	116	61,7 ± 3,55	1	0,5 ± 0,5	71	37,8 ± 3,54
Тигециклин	89	40,6 ± 3,32	99	45,2 ± 3,36	31	14,2 ± 2,36

К цефалоспорином резистентность изолятов *K. pneumoniae* установлена для цефтазидима – в $48,0 \pm 3,32$ %, цефуроксима – $59,9 \pm 3,29$ %, цефотаксима – $57,6 \pm 4,30$ % и для цефепима – $57,1 \pm 3,29$ %. У «защищенных» пенициллинов частота резистентности к амоксициллину/клавуланату составила $60,9 \pm 3,25$ %, пиперациллину/тазобактаму – $47,0 \pm 3,39$ %.

Резистентностью к фторхинолонам характеризовались $61,0 \pm 3,49$ % – $61,7 \pm 3,55$ % изученных изолятов. Частота резистентности к колистину составила $95,0 \pm 4,87$ %. Резистентность *K. pneumoniae* к тигециклину установлена у $40,6 \pm 3,32$ % изолятов, умеренно-устойчивых было $45,2 \pm 3,36$ %.

Результаты исследования за 2020 г. представлены в таблице 2. Наибольшей эффективностью в отношении *K. pneumoniae* обладал фосфомицин – $76,2 \pm 3,25$ % чувствительных культур.

Среди аминогликозидов частота резистентности к амикацину составила

$33,9 \pm 3,53$ %, к гентамицину – $42,9 \pm 3,67$ % и тобрамицину – $41,2 \pm 3,65$ % соответственно. Частота резистентности к карбапенемам составила к эртапенему – $47,3 \pm 3,70$ %, имипенему – $37,5 \pm 3,65$ % и меропенему – $44,8 \pm 3,77$ %. К цефалоспорином резистентность изолятов *K. pneumoniae* выявлена для цефтазидима – $50,3 \pm 3,74$ %, цефуроксима – $60,4 \pm 3,94$ %, цефотаксима – $52,6 \pm 4,05$ % и для цефепима – $55,9 \pm 3,73$ %. К «защищенным» пенициллинам частота резистентности составила к амоксициллину/клавуланату – $62,0 \pm 3,63$ % и пиперациллину/тазобактаму – $46,8 \pm 3,82$ %.

Частота резистентности *K. pneumoniae* к фторхинолонам была для ципрофлоксацина $57,9 \pm 3,70$ % и для левофлоксацина – $56,5 \pm 4,00$ %. Все изученные клинические изоляты были резистентными к колистину. К тигециклину большинство изученных изолятов были резистентны ($32,2 \pm 3,79$ %) или умеренно-устойчивы ($36,8 \pm 3,91$ %).

Таблица 2. Чувствительность/устойчивость к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2020 г.

Антибиотики	Устойчивые (R) (% ± m)		Умеренно-устойчивые (I) (% ± m)		Чувствительные (S) (% ± m)	
	n	%	n	%	n	%
Амикацин	61	$33,9 \pm 3,53$	12	$6,7 \pm 1,86$	107	$59,4 \pm 3,66$
Гентамицин	78	$42,9 \pm 3,67$	3	$1,6 \pm 0,94$	101	$55,5 \pm 3,68$
Тобрамицин	75	$41,2 \pm 3,65$	1	$0,5 \pm 0,55$	106	$58,2 \pm 3,66$
Эртапенем	86	$47,3 \pm 3,70$	0	$0,0 \pm 0,0$	96	$52,7 \pm 3,70$
Имипенем	66	$37,5 \pm 3,65$	14	$8,0 \pm 2,04$	96	$54,5 \pm 3,75$
Меропенем	78	$44,8 \pm 3,77$	4	$2,3 \pm 1,14$	92	$52,9 \pm 3,78$
Цефуроксим	93	$60,4 \pm 3,94$	0	$0,0 \pm 0,0$	61	$39,6 \pm 3,94$
Цефтазидим	90	$50,3 \pm 3,74$	4	$2,2 \pm 1,10$	85	$47,5 \pm 3,73$
Цефотаксим	80	$52,6 \pm 4,05$	0	$0,0 \pm 0,0$	72	$47,4 \pm 4,05$
Цефепим	99	$55,9 \pm 3,73$	6	$3,4 \pm 1,36$	72	$40,7 \pm 3,69$
Ампициллин	173	$99,4 \pm 0,57$	0	$0,0 \pm 0,0$	1	$0,57 \pm 0,57$
Пиперациллин	97	$56,0 \pm 3,77$	12	$6,9 \pm 1,93$	64	$37,0 \pm 3,67$
Амоксициллин/клавуланат	111	$62,0 \pm 3,63$	0	$0,0 \pm 0,0$	68	$38,0 \pm 3,63$
Пиперациллин/тазобактам	80	$46,8 \pm 3,82$	11	$6,4 \pm 1,88$	80	$46,8 \pm 3,82$
Колистин	19	$100,0 \pm 0,00$	0	$0,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$
Триметоприм	78	$45,6 \pm 3,81$	3	$1,8 \pm 1,00$	90	$52,6 \pm 3,82$
Фосфомицин	40	$23,3 \pm 3,22$	1	$0,6 \pm 0,6$	131	$76,2 \pm 3,25$
Ципрофлоксацин	103	$57,9 \pm 3,70$	3	$1,7 \pm 0,97$	72	$40,4 \pm 3,68$
Левофлоксацин	87	$56,5 \pm 4,00$	3	$1,9 \pm 1,11$	64	$41,6 \pm 3,97$
Тигециклин	49	$32,2 \pm 3,79$	56	$36,8 \pm 3,91$	47	$30,9 \pm 3,75$

Таблица 3. Чувствительность/устойчивость к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2021 г.

Антибиотики	Устойчивые (R) (% ± m)		Умеренно-устойчивые (I) (% ± m)		Чувствительные (S) (% ± m)	
	n	%	n	%	n	%
Амикацин	64	51,2 ± 4,47	0	0,0 ± 0,0	61	48,8 ± 4,47
Гентамицин	56	44,8 ± 4,45	1	0,8 ± 0,80	68	54,4 ± 4,45
Тобрамицин	63	51,2 ± 4,51	0	0,0 ± 0,0	60	48,8 ± 4,51
Эртапенем	66	66,7 ± 4,74	0	0,0 ± 0,0	33	33,3 ± 4,74
Имипенем	62	54,4 ± 4,66	2	1,7 ± 1,23	50	43,9 ± 4,65
Меропенем	67	54,5 ± 4,49	4	3,3 ± 1,60	52	42,3 ± 4,45
Цефуроксим	71	62,3 ± 4,54	1	0,9 ± 0,90	42	36,8 ± 4,52
Цефтазидим	52	41,6 ± 4,41	1	0,8 ± 0,80	72	57,6 ± 4,42
Цефотаксим	65	63,7 ± 4,76	0	0,0 ± 0,0	37	36,3 ± 4,76
Цефепим	76	61,8 ± 4,38	0	0,0 ± 0,0	47	38,2 ± 4,38
Ампициллин	99	100,0 ± 0,00	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Пиперациллин	69	69,0 ± 4,62	0	2,0 ± 1,40	30	30,0 ± 4,58
Амоксициллин/клавуланат	94	76,4 ± 3,83	1	0,8 ± 0,80	28	22,8 ± 3,78
Пиперациллин/тазобактам	78	66,1 ± 4,36	3	2,5 ± 1,45	37	31,4 ± 4,27
Колистин	26	55,3 ± 7,25	1	2,5 ± 1,45	20	45,5 ± 7,21
Триметоприм	41	41,0 ± 4,92	2	2,0 ± 1,40	57	57,0 ± 4,95
Фосфомицин	27	27,3 ± 4,48	0	0,0 ± 0,0	72	72,7 ± 4,48
Ципрофлоксацин	75	60,5 ± 4,39	0	0,0 ± 0,0	49	39,5 ± 4,39
Левифлоксацин	74	60,2 ± 4,41	0	0,0 ± 0,0	49	39,8 ± 4,41
Тигециклин	33	26,8 ± 4,00	54	43,9 ± 4,47	36	29,3 ± 4,10

Результаты по оценке частоты чувствительности/устойчивости к антибиотикам изолятов *K. pneumoniae* за 2021 г. представлены в (таблице 3).

Динамика частоты устойчивости клинических изолятов *K. pneumoniae* к антибиотикам за период 2019–2021 г. показана на рисунке.

В 2021 году наибольшая эффективность по-прежнему сохранялась у фосфомицина и составила $72,7 \pm 4,48$ % чувствительных изолятов.

Среди аминогликозидов резистентность *K. pneumoniae* к амикацину составила $51,2 \pm 4,47$ %, к гентамицину $44,8 \pm 4,45$ % и тобрамицину $51,2 \pm 4,51$ % изолятов.

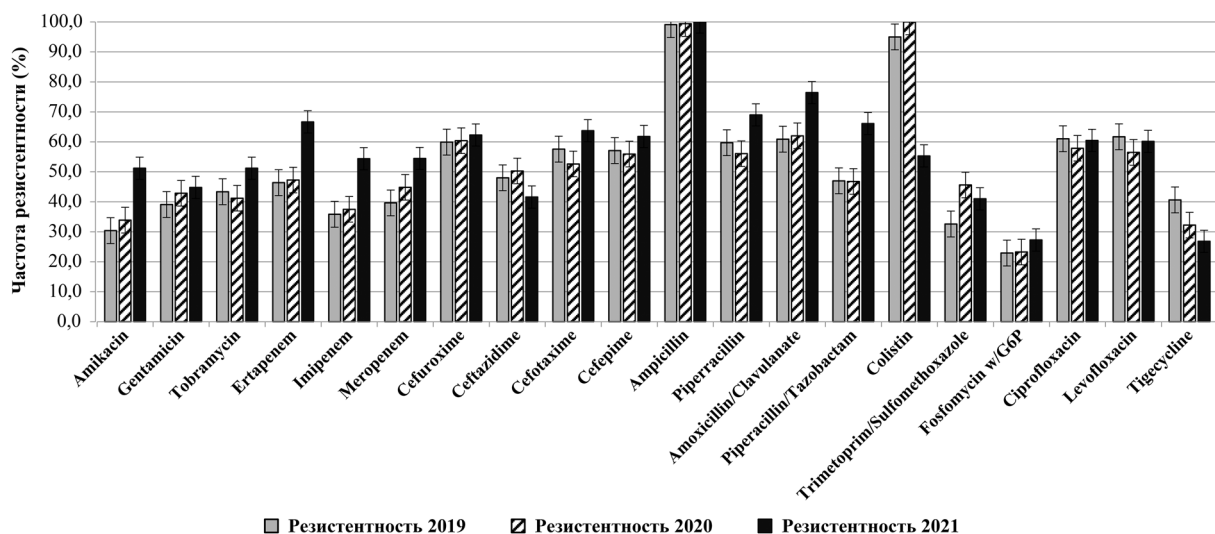


Рисунок 1. Динамика частоты устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae* у пациентов с COVID-19 за 2019–2021 гг.

Частота резистентности к карбапенемам составила к эртапенему – $66,7 \pm 4,74$ %, имипенему – $54,4 \pm 4,66$ % и меропенему – $54,5 \pm 4,49$ % изученных культур. К цефалоспорином резистентность изолятов *K. pneumoniae* выявлена для цефтазидима – $41,6 \pm 4,41$ %, цефуроксима – $62,3 \pm 4,54$ %, цефотаксима – $63,7 \pm 4,76$ % и для цефепима – $61,8 \pm 4,38$ %. У «защищенных» пенициллинов показатели резистентности составили для амоксициллина/клавуланата – $76,4 \pm 3,83$ %, пиперациллина/тазобактама – $66,1 \pm 4,36$ %. Резистентность к фторхинолонам отмечена у $60,5 \pm 4,39$ % и $60,2 \pm 4,41$ % изученных изолятов для цiproфлоксацина и левофлоксацина соответственно. Резистентностью к колистину характеризовались $55,3 \pm 7,25$ % изолятов. $26,8 \pm 4,00$ % изолятов *K. pneumoniae* были резистентными к тигециклину и $43,9 \pm 4,47$ % – умеренно-устойчивыми.

В нашем исследовании была установлена динамика изменений показателей резистентности *K. pneumoniae* к аминокликозидам, карбапенемам, пеницилли-

нам, и др. антибиотикам в 2021 г. по сравнению с 2019 г.

Выборочно нами было идентифицировано 5 изолятов *K. pneumoniae* с помощью анализатора BioFire FilmArray 2.0 (BioMerieux, Франция), у которых было установлено наличие генов резистентности СТХ-М, ОХА-48 и VIM.

По данным многоцентрового исследования МАРАФОН, которое прошло в Российской Федерации в период 2013–2014 гг., *K. pneumoniae* была этиологическим фактором внутрибольничной госпитальной инфекции в 48,7 % случаях. Установлена высокая частота резистентности к цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>75 %) и прежде всего у *K. pneumoniae* (>90 %). «Препараты резерва», такие как тигециклин, колистин и фосфомицин были активны в отношении >70 % нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* [7].

В нашем исследовании наибольшая эффективность в отношении *K. pneumoniae*, была у фосфомицина – 72,7 %, триметоприма – 57,0 %, гентамицина – 54,4 %

Таблица 4. Статистическая значимость различий показателей резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам за 2019–2021 г.

Антибиотики	Уровень значимости (p) 2019–2020	Уровень значимости (p) 2019–2021
Амикацин	$p = 0,454493$	$p = 0,000189$
Гентамицин	$p = 0,441849$	$p = 0,304812$
Тобрамицин	$p = 0,680730$	$p = 0,205057$
Эртапенем	$p = 0,857101$	$p = 0,000603$
Имипенем	$p = 0,726331$	$p = 0,001253$
Меропенем	$p = 0,299603$	$p = 0,008182$
Цефуроксим	$p = 0,922489$	$p = 0,669069$
Цефтазидим	$p = 0,646092$	$p = 0,24803$
Цефотаксим	$p = 0,398621$	$p = 0,343292$
Цефепим	$p = 0,809564$	$p = 0,391922$
Ампициллин	$p = 0,890550$	$p = 0,267365$
Пиперациллин	$p = 0,506791$	$p = 0,133829$
Амоксициллин/клавуланат	$p = 0,821572$	$p = 0,002282$
Пиперациллин/тазобактам	$p = 0,968807$	$p = 0,000681$
Колистин	$p = 0,311608$	$p = 0,000046$
Триметоприм	$p = 0,009089$	$p = 0,151764$
Фосфомицин	$p = 0,933212$	$p = 0,990014$
Цiproфлоксацин	$p = 0,542835$	$p = 0,929052$
Левофлоксацин	$p = 0,332075$	$p = 0,791335$
Тигециклин	$p = 0,097800$	$p = 0,009024$

и цефтазидима – 57,6 % в 2021 г. Динамика резистентности *K. pneumoniae* к тигециклину в 2019 г. – 40,6 %, 2020 г. – 32,2 %, а в 2021 г. – 26,8 % ($p = 0,009024$). Однако, значительная часть клинических изолятов *K. pneumoniae* были умеренно устойчивыми к тигециклину в 2019 г. – 45,2 %, 2020 г. – 36,8 %, а в 2021 г. – 43,9 %.

Исследование проведенное в г. Санкт-Петербурга в 2015 г., которое прошло до начала распространения COVID-19, где было выделено 421 клинических изолятов *K. pneumoniae* и 92,9 % из всех выделенных клинических изолятов были устойчивы, хотя бы к одному антибиотику. Резистентность изолятов *K. pneumoniae* к эртапенему – 53,0 %, к меропенему – 42,8 % и к имипенему – 37,1 % [8].

В нашем исследовании клинические изоляты *K. pneumoniae* имели близкие показатели по резистентности к карбапенемам в 2019 г. (эртапенем – 46,4 %, имипенем – 35,8 % и меропенем 39,6 %). Резистентность карбапенемов в 2021 г. на фоне COVID-19 увеличилась и составила у эртапенема – 66,7 % ($p = 0,000603$), имипенема – 54,4 % ($p = 0,001253$) и меропенема – 54,5 % ($p = 0,008182$). Установленная резистентность *K. pneumoniae* к цефалоспорином II поколения (цефуроксим), III поколения (цефотаксим, цефтазидим) и IV поколения (цефепим), варьировало на уровне 48,0–63,7 % в период 2019–2021 гг.

В другом исследовании, которое прошло в г. Москва в 2020 г., где из 159 выделенных от пациентов клинических изолятов *K. pneumoniae*, 45 % из них были резистентные к колистину и 7 % резистентные к тигециклину [9].

По нашим данным *K. pneumoniae* проявила высокую частоту резистентности к колистину на фоне COVID-19 в 2019 г. – $95,0 \pm 4,87$ %, в 2020 г. – $100,0 \pm 0,0$ % ($p = 0,311608$), а в 2021 г. резистентность *K. pneumoniae* выявлена только у $55,3 \pm 7,25$ % ($p = 0,000046$) выделен-

ных штаммов, что требует дополнительного изучения и мониторинга.

Распространение резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к карбапенемам, непосредственно привело к росту назначения полимиксинов, что вызвало увеличение резистентности клинических изолятов к колистину [10].

По результатам проведенного исследования в г. Минске в период 2019–2021 гг. в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», резистентность *K. pneumoniae* увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. к β -лактамам, аминогликозидам, цефалоспорином и фторхинолонам. Также было выделено из крови несколько полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, которые были устойчивы к колистину [11].

Была установлена динамика резистентности по отношению к «защищенным» пенициллинам: для амоксициллин/клавулата в 2019 г. – 60,9 %, 2020 г. – 62,0 % и в 2021 г. – 76,4 % ($p = 0,002282$) резистентных изолятов, для пиперациллин/тазобактама, резистентность *K. pneumoniae* увеличилась с 47,0 % в 2019 г., до 66,1 % в 2021 г. ($p = 0,000681$). Анализируя резистентность изолятов *K. pneumoniae* к аминогликозидам, было отмечено статистически значимое увеличение резистентности к амикацину, которое составило в 2019 г. – 30,4 %, 2020 г. – 33,9 % и 2021 г. – 51,2 % ($p = 0,000189$).

Заключение

1. За 3-х летний период пандемии COVID-19 подходы к назначению АМП постоянно изменялись. Это характеризовалось необоснованно широким применением АМП и отразилось на показателях устойчивости бактерий, которые высевались от пациентов, находящихся на лечении в лечебном учреждении по поводу COVID-19.

Исследование, проведенное в 2020 г., в котором всем пациентам с COVID-19 на-

значалась антибактериальная терапия, хотя только 7 % имели бактериальную инфекцию [10].

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о широком распространении резистентности среди штаммов *K. pneumoniae* к большинству распространенных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) в период пандемии COVID-19. Особенно вызывает настороженность процесс увеличения резистентности к карбапенемам, где доля резистентных клинических изолятов *K. pneumoniae* выросла в 2021 г. по сравнению с 2019 г. (эртапенем – в 1,4 раза, имипенем – в 1,5 раза и меропенем – в 1,4 раза).

3. Фосфомицин и тигециклин проявили относительно высокую эффективность в отношении *K. pneumoniae* в 2021 г. и могут быть перспективными для лечения пациентов.

4. Одним из путей преодоления резистентности грамотрицательных бактерий является рациональная антибиотикотерапия, а также необходимы для этого новые доступные экспресс-тесты для выявления самих возбудителей инфекций и спектра их антибиотикорезистентности. Выбор антибиотиков для этиотропной терапии должен базироваться на данных антибиотикорезистентности, полученных в результате динамического микробиологического мониторинга.

Литература

1. Шамина, О. В., Самойлова Е. А., Новикова И. Е., Лазарева А. В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. Российский педиатрический журнал. – 2020. – № 23(3). – С. 191–197. – DOI:10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197.
2. Paczosa, M. K., Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2016. – № 80. – P. 629–661. – DOI:10.1128/MMBR.00078-15.
3. Voulgari, E., Poulou A., Koumaki V., Tsakris A. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: now that the storm is finally here, how will timely detection

help us fightback? // FutureMicrobiol. – 2013. – № 8(1). – P. 27–39. – DOI:10.2217/fmb.12.130.

4. Martin, R. M., Bachman M. A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* // Front Cell Infect. Microbiol. – 2018. – № 8. – P. 4. – DOI:10.3389/fcimb.2018.00004.

5. Yang, Li, Dan Li et. al. The Epidemiology, Virulence and Antimicrobial Resistance of Invasive *Klebsiella pneumoniae* et. al. Children's Medical Center in Eastern China; Infect Drug Resist. – 2021 – № 14. – P. 3737–3752. – DOI:10.2147/IDR.S323353.

6. Тапальский, Д. В., Жаворонок С. В., Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 10–14.

7. Сухорукова, М. В., Эйдельштейн М. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 // Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 19(1). – С. 49–56.

8. Козлова, Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 79–84.

9. Шамина, О. В., Крыжановская О. А. и др. Устойчивость карбапенем резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к колистину: молекулярные механизмы и бактериальный фитнес // Вестник РГМУ. – 2020. – № 3. – С. 11–18.

10. Li, Z., Cao Y., Yi L. et al. Emergent polymyxin resistance: end of an era // Open Forum Infect. Dis. – 2019. – Vol. 6, № 10. – Article ID ofz368. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz368>.

11. Анисько, Л. А. Проблема применения антибактериальных препаратов в эпоху инфекции COVID-19 // Журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 22–29.

References

1. Shamina, O. V., Samoilova E. A., Novikova I. E., Lazareva A. V. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characterization, antibiotic resistance and virulence // Russian pediatric journal. – 2020. – № 23(3). – P. 191–197. – DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197.
2. Paczosa, M. K., Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2016. – Vol. 80. – P. 629–661. – DOI: 10.1128/MMBR.00078-15.
3. Voulgari, E., Poulou A., Koumaki V., Tsakris A. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: now that the storm is finally here, how will timely detection

help us fightback? *FutureMicrobiol.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. 27–39. – DOI:10.2217/fmb.12.130.

4. *Martin, R. M., Bachman M. A.* Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2018. – № 8. – P. 4. – DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.

5. *Yang, Li, Dan Li et. al.* The Epidemiology, Virulence and Antimicrobial Resistance of Invasive *Klebsiella pneumoniae* et al. // *Children’s Medical Center in Eastern China; Infect Drug Resist.* – 2021. – Vol. 14. – P. 3737–3752. – DOI: 10.2147/IDR.S323353.

6. *Tapalsky, D. V., Zhavoronok S. V., Carbapenemases of gram-negative bacteria: distribution and methods of detection* // *Medical Journal.* – 2012. – № 2. – P. 10–14.

7. *Sukhorukova, M. V., Eidelstein M. V.* Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014 // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 19(1). – P. 49–56.

8. *Kozlova, N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P.* Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital // *Infection and immunity.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 79–84.

9. *Shamina, O. V., Kryzhanovskaya O. A. et al.* Resistance of carbapenem-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* to colistin: molecular mechanisms and bacterial fitness // *Bulletin of the RSMU.* – 2020. – № 3. – P. 11–18.

10. *Li, Z., Cao Y., Yi L. et al.* Emergent polymyxin resistance: end of an era // *Open Forum Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 10. – Article ID ofz368. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz368>.

11. *Anisko, L. A.* The problem of using antibacterial drugs in the era of COVID-19 infection // *Journal “Laboratory Diagnostics. Eastern Europe”.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 22–29.

Поступила 11.07.2023 г.