

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.029>



Буткевич В.В.¹✉, Жаворонок С.В.¹, Гудкова Е.И.¹, Николенко Е.Н.², Залуцкая О.М.²,
Романейко А.Ю.², Зайцева В.Н.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

³ Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Резистентность к карбапенемам клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов со вторичной бактериальной инфекцией при COVID-19 за период 2019–2021 гг.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, сбор материала, обработка – Буткевич В.В.; концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, обработка – Жаворонок С.В.; написание и редактирование текста – Гудкова Е.И.; написание и редактирование текста – Николенко Е.Н.; сбор материала и обработка – Залуцкая О.М.; сбор материала – Романейко А.Ю.; сбор материала – Зайцева В.Н.

Подана: 30.11.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: vasbut31@gmail.com

Резюме

Введение. В период пандемии COVID-19 было опубликовано много результатов научных исследований, которые были посвящены изучению антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий. Однако эти данные постоянно изменяются на фоне антибиотикотерапии и генетических мутаций бактерий. В статье представлены данные анализа чувствительности/устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам с 2019 по 2021 год.

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

Материалы и методы. Проанализирована чувствительность/устойчивость 503 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с коронавирусной инфекцией, направленных из различных регионов Республики Беларусь в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2019–2021 гг.

Результаты. Доля клинических изолятов *K. pneumoniae*, резистентных к карбапенемам, на фоне COVID-19 увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. и составила: в 2019 г. для эртапенема – $46,4 \pm 3,35\%$ ($p=0,857101$), имипенема – $35,8 \pm 3,19\%$ ($p=0,726331$), меропенема – $39,6 \pm 3,28\%$ ($p=0,299603$); в 2021 г. для эртапенема – $66,7 \pm 4,74\%$ ($p=0,000603$), имипенема – $54,4 \pm 4,66\%$ ($p=0,001253$) и меропенема – $54,5 \pm 4,49\%$ ($p=0,008182$).

Заключение. Среди клинических изолятов *K. pneumoniae* наблюдалось статистически значимое увеличение резистентности к карбапенемам в 2021 г. по сравнению с 2019 г. (эртапенем – в 1,4 раза, имипенем – в 1,5 раза, меропенем – в 1,4 раза).

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

Butkevich V.¹ ✉, Zhavoronok S.¹, Gudkova E.¹, Nikolenko E.², Zaluckaya O.², Romaneyko A.², Zaitseva V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

³ City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Resistance of Clinical Isolates of *Klebsiella pneumoniae* to Carbapenems Isolated from Patients with Secondary Bacterial Infection with COVID-19 for the Period 2019–2021

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, writing the text, editing, collecting material, processing – Butkevich V.; the concept and design of the study, writing and editing the text, processing – Zhavoronok S.; writing and editing the text – Gudkova E.; writing and editing the text – Nikolenko E.; collection of material and processing – Zaluckaya O.; collection of material – Romaneyko A.; collection of material – Zaitseva V.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: vasbut31@gmail.com

Abstract

Introduction. During the COVID-19 pandemic, many research results have been published that have been devoted to the study of antibiotic-resistant strains of gram-negative bacteria. However, these data are constantly changing against the background of antibiotic therapy and genetic mutations of bacteria. The article presents data from the analysis of sensitivity/resistance of *K. pneumoniae* to carbapenems from 2019 to 2021.

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

Materials and methods. The sensitivity/resistance of 503 clinical isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with Coronavirus infection referred from different regions of the Republic of Belarus to the Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology in 2019–2021 was analyzed.

Results. The proportion of *K. pneumoniae* clinical isolates resistant to carbapenems against the background of COVID-19 increased in 2021 compared to 2019 and amounted to 2019 ertapenem – 46.4±3.35% (p=0.857101), imipenem – 35.8±3.19% (p=0.726331) and meropenem – 39.6±3.28% (p=0.299603) and in 2021 ertapenem 66.7±4.74% (p=0.000603), imipenem 54.4±4.66% (p=0.001253) and meropenem 54.5±4.49% (p=0.008182).

Conclusion. Among the clinical isolates of *K. pneumoniae*, a statistically significant increase in resistance to carbapenems was observed in 2021 compared to 2019 (ertapenem – 1.4 times, imipenem – 1.5 times and meropenem – 1.4 times).

Keywords: *K. pneumoniae*, resistance, antibiotics, COVID-19, carbapenems

■ ВВЕДЕНИЕ

Klebsiella pneumoniae относится к видам, которые наиболее часто являются возбудителями вторичной бактериальной инфекции в лечебных учреждениях (ЛУ). *K. pneumoniae* обладает способностью к формированию высокой резистентности к антимикробным препаратам (АМП) разных групп и входит в группу, которой Американское сообщество по инфекционным болезням присвоило термин «ESKAPE» (*Enterobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*), она относится к наиболее проблемным бактериальным возбудителям нозокомиальных инфекций [1, 2].

Первым антибиотиком из класса карбапенемов, внедренным в практику в 1985 г., был имипенем, и на протяжении долгого времени он был эффективен против грам-отрицательных бактерий. Карбапенемы продолжительное время считались универсальными высокоэффективными противомикробными препаратами. В современных условиях доля грамотрицательных бактерий, резистентных к карбапенемам, постоянно увеличивается, это связано с распространением генов резистентности [3].

Распространены два типа механизмов устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам: механизм приобретения генов β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), он является самым распространенным (например, TEM, CTX-M и OXA обеспечивают устойчивость к цефалоспорином и монобактамным антибиотикам); другим механизмом является резистентность к карбапенемам, этот механизм осуществляется с помощью продукции карбапенемаз (NDM, VIM и KPC) – ферментов, разрушающих АМП, что вызывает затруднения при лечении бактериальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae* [2, 4, 5]. После обнаружения генов карбапенемаз могут формироваться изоляты с множественной устойчивостью к антибиотикам [6].

В настоящее время появление и распространение возбудителей инфекций, резистентных к карбапенемам при COVID-19, представляют реальную угрозу и определяют необходимость постоянного мониторинга для выявления динамики антибиотикорезистентности [7].

В данной статье представлены результаты оценки чувствительности/устойчивости к карбапенемам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биологического материала (крови и мокроты) пациентов Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии, направленных из различных регионов Республики Беларусь, со вторичной бактериальной инфекцией на фоне COVID-19 в период с 2019 по 2021 г.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована динамика чувствительности/устойчивости выделенных от пациентов из различных регионов Республики Беларусь изолятов в период 2019–2021 гг. Все изоляты *K. pneumoniae* были выделены из различного биологического материала (крови и мокроты) пациентов на фоне основного диагноза – COVID-19

(положительный ПЦР-тест). Клинические изоляты были разделены на 3 категории: устойчивые (R), умеренно устойчивые (I) и чувствительные (S) к карбапенемам.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования был сделан сравнительный анализ чувствительности/устойчивости клинических изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам за 3 года: 2019 г. – период до начала широкого распространения COVID-19 в регионе, 2020 г. и 2021 г. – периоды наиболее массового поступления пациентов в стационары с тяжелыми формами коронавирусной инфекции и ее бактериальных осложнений, послуживших причиной массового применения антибиотиков, в том числе карбапенемов.

Результаты изучения чувствительности/устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам за 2019 г. представлены в табл. 1. Частота резистентности изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам составила для эртапенема 46,4±3,35%, имипенема – 35,8±3,19%, меропенема – 39,6±3,28%, а частота чувствительности составила для эртапенема 51,8±3,35%, имипенема – 58,8±3,27% и меропенема – 58,6±3,1%.

Результаты исследования за 2020 г. представлены в табл. 2, 4. Частота резистентности изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам существенно не увеличилась и составила для эртапенема 47,3±3,70% (p=0,857101), имипенема – 37,5±3,65% (p=0,726331), меропенема – 44,8±3,77% (p=0,299603), а частота чувствительности изолятов *K. pneumoniae* не уменьшилась и составила для эртапенема 52,7±3,70% (p=0,857080), имипенема – 54,5±3,75% (p=0,388373) и меропенема – 52,9±3,78% (p=0,244891).

Таблица 1
Чувствительность/устойчивость к карбапенемам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с COVID-19 за 2019 г.
Table 1
Susceptibility/resistance to carbapenems of detectable isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with COVID-19 in 2019

Антибиотики	Устойчивые (R) (%±m)		Умеренно устойчивые (I) (%±m)		Чувствительные (S) (%±m)	
	n	%	n	%	n	%
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

Таблица 2
Чувствительность/устойчивость к карбапенемам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с COVID-19 за 2020 г.
Table 2
Susceptibility/resistance to carbapenems of detectable isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with COVID-19 in 2020

Антибиотики	Устойчивые (R) (%±m)		Умеренно устойчивые (I) (%±m)		Чувствительные (S) (%±m)	
	n	%	n	%	n	%
Эртапенем	86	47,3±3,70	0	0,0±0,0	96	52,7±3,70
Имипенем	66	37,5±3,65	14	8,0±2,04	96	54,5±3,75
Меропенем	78	44,8±3,77	4	2,3±1,14	92	52,9±3,78



Таблица 3

Чувствительность/устойчивость к карбапенемам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с COVID-19 за 2021 г.

Table 3

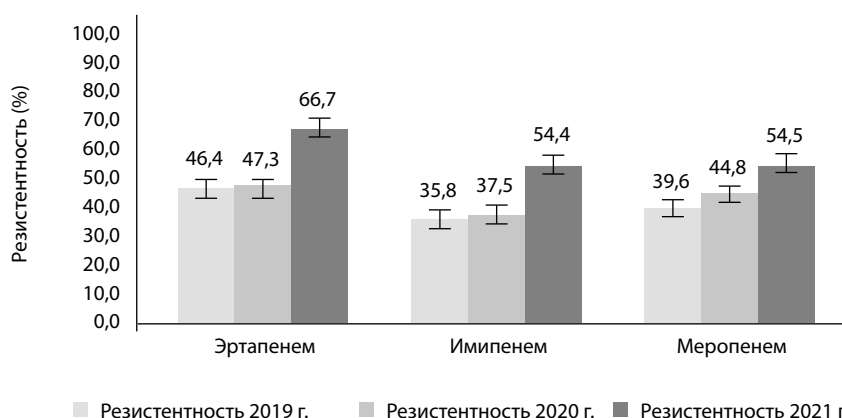
Susceptibility/resistance to carbapenems of detectable isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with COVID-19 in 2021

Антибиотики	Устойчивые (R) (%±m)		Умеренно устойчивые (I) (%±m)		Чувствительные (S) (%±m)	
	n	%	n	%	n	%
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

Результаты оценки частоты резистентности изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам за 2021 г. – в табл. 3, 4. Количество резистентных к карбапенемам изолятов *K. pneumoniae* в 2021 г. существенно увеличилось по сравнению с 2019 г. и составило для эртапенема 66,7±4,74% ($p=0,000603$), имипенема – 54,4±4,66% ($p=0,001253$), меропенема – 54,5±4,49% ($p=0,008182$). Количество чувствительных изолятов *K. pneumoniae* уменьшилось для эртапенема – 33,7±4,74% ($p=0,001759$), имипенема – 43,9±4,65% ($p=0,009515$) и меропенема – 42,3±4,45% ($p=0,003032$).

Динамика частоты устойчивости изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам за период 2019–2021 гг. представлена на рисунке.

В проведенном исследовании установлено существенное повышение резистентности изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биологического материала (крови и мокроты) у пациентов со вторичной бактериальной инфекцией при COVID-19, к карбапенемам в 2021 г. по сравнению с 2019 г. Нами было идентифицировано несколько изолятов *K. pneumoniae* с помощью анализатора FilmArray [8], где были установлены гены резистентности CTX-M, OXA-48, VIM.



Динамика частоты резистентности (R) к карбапенемам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2019–2021 гг.

Dynamics of the frequency of resistance (R) to carbapenems of clinical isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with COVID-19 for 2019–2021

Таблица 4

Статистическая значимость динамики показателей резистентности/чувствительности к карбапенемам *K. pneumoniae* за 2019–2021 гг.

Table 4

Statistical significance of the dynamics of resistance/susceptibility to *K. pneumoniae* carbapenems for 2019–2021

Антибиотики	Уровень значимости (p) резистентности		Уровень значимости (p) чувствительности	
	2019–2020	2019–2021	2019–2020	2019–2021
Эртапенем	p=0,857101	p=0,000603	p=0,857080	p=0,001759
Имипенем	p=0,726331	p=0,001253	p=0,388373	p=0,009515
Меропенем	p=0,299603	p=0,008182	p=0,244891	p=0,003032

Согласно данным многоцентрового исследования «МАРАФОН», которое прошло в Российской Федерации еще в 2013–2014 гг., *K. pneumoniae* была этиологическим фактором внутрибольничной госпитальной инфекции в 48,7% случаев. Среди всех исследуемых изолятов *K. pneumoniae* имела наибольшую резистентность к карбапенемам (к меропенему – 12,4%, к дорипенему – 14,1%, к имипенему – 12,6% и эртапенему – 31,1%), что уже ставит под сомнение возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных инфекций [9]. В 2015–2016 гг. по данным исследования «МАРАФОН» *K. pneumoniae* по-прежнему занимала лидирующее место среди всех выделенных изолятов и составила 47,2% случаев, все еще занимала лидирующее место по резистентности к карбапенемам (к имипенему – 11,9%, к меропенему – 12,2% и эртапенему – 41,6%) [10]. Полученные нами в период до COVID-19 в 2019 г. данные говорят о более высоких значениях резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам (эртапенем – 46,4%, имипенем – 35,8%, меропенем – 39,6%) и согласуются с данными, полученными в г. Санкт-Петербурге, где еще в 2015 г., также до начала распространения COVID-19, был выделен 421 клинический изолят *K. pneumoniae*, из них были резистентными к эртапенему 53,0%, к меропенему – 42,8%, к имипенему – 37,1% [11].

В исследовании Tapalski D.V., Karpova E.V. [12] в 2020–2021 гг. при COVID-19 был отобран 51 штамм *K. pneumoniae* из 3 областей Республики Беларусь (Могилевской, Гомельской и Витебской), где все изоляты *K. pneumoniae* были устойчивы к меропенему. В 2021 г. в исследовании, проведенном Petrovskaya T.A., Karpova E.V., Tapalski D.V. [13] в Республике Беларусь, было отобрано 13 штаммов *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной резистентностью к антибиотикам. В результате все штаммы, у которых был обнаружен один из генов карбапенемаз (OXA-48, KPC, NDM, CTX-M), были полностью резистентными к карбапенемам. В нашем исследовании в 2021 г. резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам была менее выражена и составила для эртапенема 66,7%, для имипенема – 54,4% и меропенема – 54,5%. При идентификации отдельных изолятов *K. pneumoniae* с помощью анализатора FilmArray были также выявлены гены резистентности (CTX-M, OXA-48, VIM).

■ ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования свидетельствуют о широком распространении и нарастании резистентности изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам в 2021 г. по сравнению с 2019 г. (эртапенем – в 1,4 раза, имипенем – в 1,5 раза и меропенем – в 1,4 раза). Нарастающая резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам

может быть связана с широким применением антибиотиков в период пандемии COVID-19, а также часто встречающимися в ЛУ изолятами *K. pneumoniae*, которые имеют гены устойчивости (OXA-48, CTX-M и др.).

2. Распространение штаммов, резистентных к карбапенемам, ведет к ограничению возможности их эффективного использования для эмпирической антибиотикотерапии.
3. Одним из путей преодоления резистентности грамотрицательных карбапенемозпродуцирующих бактерий является рациональная антибиотикотерапия и инфекционный контроль в ЛУ.
4. Выбор антибиотиков для этиотропной терапии должен базироваться на данных антибиотикорезистентности, полученных в результате динамического микробиологического мониторинга, а также современных диагностических системах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shamina O.V., Samoilova E.A., Novikova I.E. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characterization, antibiotic resistance and virulence. *Russian pediatric journal*. 2020;23(3):191–197. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197. (in Russian)
2. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016;80:629–661. doi: 10.1128/mmb.00078-15
3. Chernenkaya T.V. Antibacterial therapy of purulent-septic complications in conditions of resistance of pathogens to carbapenems. *Sklifosovskiy Journal of Emergency Medical Care*. 2017;6(1):34–40. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-1-34-40. (in Russian)
4. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect. Microbiology*. 2018;8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004
5. Li Y., Li D. The Epidemiology, Virulence and Antimicrobial Resistance of Invasive *Klebsiella pneumoniae*. *Children's Medical Center in Eastern China; Infect Drug Resist.* 2021;14:3737–3752. doi: 10.2147/IDR.S323353
6. Tapalski D.V., Petrovskaya T.A., Bonda N.A. Prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Gomel region. *Zhurn. mikrobiol.* 2019;4:53–58. doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-53-58. (in Russian)
7. Tapalski D.V., Osipov V.A., Zhavoronok S.V. Carbapenemases of gram-negative bacteria: distribution and methods of detection. *Medical Journal*. 2012;2:10–14. (in Russian)
8. Zubik A.N., Rudnitskaya G.E., Evstrapov A.A. Point-of-care (poc) devices: classification and basic requirements. *Scientific instrument making*. 2022;32(3):3–29. (in Russian)
9. 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;19(1):49–56. (in Russian)
10. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON" 2015–2016. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. doi: 10.36488/cm.2019.2.147-159. (in Russian)
11. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital. *Infection and immunity*. 2018;8(1):79–4. (in Russian)
12. Tapalski D.V., Karpova E.V. Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 patients. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):33–40. Available at: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4> (in Russian)
13. Petrovskaya T.A., Karpova E.V., Tapalski D.V. Molecular mechanisms of resistance of nosocomial strains of *Klebsiella pneumoniae* to polymyxins and antibiotics of other groups according to whole genome sequencing data. *Vestnik VGMU*. 2021;20(5):34–41. Available at: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.5.34>. (in Russian)