

# Антибіотикорезистентність бактерій роду *Klebsiella*, вилучених від хворих з дерматовенерологічними нозологіями

В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, О.В. Щоголева, А.Р. Бабута, О.В. Пугачова  
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

## Резюме

**Мета:** вивчення чутливості клінічних ізолятів клебсієл до дії антибактеріальних препаратів різних класів з визначенням динаміки антибіотикорезистентності за окремі періоди досліджень.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати досліджень рівнів антибіотикорезистентності 342 клінічних ізолятів клебсієл різних видів, вилучених від хворих дерматовенерологічного профілю.

**Результати.** Виявлено наявність асоційованої резистентності до різних класів антибактеріальних препаратів у двох третин ізольованих культур клебсієл. Серед ізолятів антибіотикорезистентних культур встановлено превалювання полірезистентних штамів.

**Висновки.** Аналіз рівнів антибіотикорезистентності ізольованих клінічних штамів *K. pneumoniae* та інших представників роду продемонстрував високі показники поширення культур з фенотипом MDR і XDR, що виявлені в 54,1% і 22,2% протестованих збудників відповідно.

**Ключові слова:** *Klebsiella*, лабораторні штами, антибіотикорезистентність.

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-2-13-18

Бактерії роду *Klebsiella* вважаються епідемічно значимими госпітальними і позагоспітальними патогенами, спроможними спричинювати різноманітні за тяжкістю захворювання в людини й тварин: інфекції кровообігу, дихальної, нервової, сечостатевої систем, опорно-рухового апарату, шкіри та м'яких тканин, кишкового тракту, септицемії, первинні абсцеси печінки. Здатність деяких штамів *K. pneumoniae* до транслокації з вогнища інфекції в інші органи призводить до ускладнень у вигляді втрати кінцівок, погіршення зору, ендoftальмітів, абсцесів щитоподібної залози.

Встановлено, що клебсієли входять до п'ятірки основних збудників інфекцій сечовивідних шляхів [12, 17, 18]. Згідно з даними Центру з контролю і профілактики захворювань США, летальність від госпітальних клебсієлозів становить 6,5% [15].

Актуальним збудником нозокоміальних інфекцій *K. pneumoniae* стала ще з 70-х років минулого сторіччя, а нині вона є одним з найпоширеніших опортуністичних госпітальних патогенів. Особливу увагу клініцистів *K. pneumoniae* стала привертати через її спроможність активно здобувати генетичні детермінанти стійкості до антибактеріальних препаратів (АБП), що значно ускладнювало лікування. Небезпека *K. pneumoniae* як патогену з плином часу підвищується за рахунок збільшення спектра стійкості класичних клебсієл

до АБП різних класів і посилення вірулентності збудника [14, 18].

Клебсієли вважаються убіквітарними мікроорганізмами і широко поширені в навколишньому середовищі: у прісних водоймах, на ґрунті та поверхні рослин, овочів і фруктів. Клебсієли настільки стійкі до несприятливих кліматичних умов, що були знайдені навіть у складі ціанобактеріальних матів Антарктики. У внутрішньолікарняному середовищі клебсієл знаходять у змивах з медичного обладнання та інших поверхонь. Бактерії даного виду колонізують слизові оболонки кишечника, уrogenітального тракту та верхніх дихальних шляхів людини і тварин. У деяких країнах ізоляти *K. pneumoniae* були вилучені від диких птахів, що викликає занепокоєність щодо поширення антибіотикорезистентних штамів птахами [8, 11, 12, 23].

Найпоширенішим представником цих бактерій є *K. pneumoniae*, яка наразі представлена двома дискретними еволюційними лініями: класичною і гіпервірулентною. Класичні штами збудника спричиняють захворювання у людей дитячого та літнього віку, а також осіб з ослабленим імунітетом і характеризуються широким спектром антибіотикорезистентності.

Гіпервірулентні клебсієли здатні спричинювати тяжкі захворювання в осіб з нормальним імунітетом. Найбільш характерний синдром, обумовлений такими

штамами, – первинний гнійний абсцес печінки з наступним поширенням збудника в інші тканини. У дослідженнях було з'ясовано, що множинна антибіотикорезистентність характерна для штамів класичних клебсієл, а розвиток тяжких форм первинних клебсієльозів – для гіпервірулентних. Ці еволюційні лінії характеризуються приналежністю до різних генетичних сіквенс-типів, клональних комплексів і капсульних типів.

Донедавна вважалося, що їхні геноми різняться настільки істотно, що неспроможні утворювати гібридні форми. Але останнім часом з'явилися повідомлення про формування одночасно високовірулентних і мультирезистентних штамів клебсієл у Південній Кореї, Аргентині, Франції. У 2017 р. було повідомлено про знаходження у медичній клініці Китаю «гібридного» варіанту клебсієл в результаті придбання плазмиди вірулентності рLVPK-like класичними екстремально резистентними госпітальними штамми *K. pneumoniae*, що підтверджує побоювання дослідників про можливість формування «суперпатогену» – одночасно гіпервірулентних і полірезистентних клебсієл [13, 14, 19, 22, 24].

Згідно з літературними даними, клебсієли використовують різноманітні стратегії для виживання і захисту від імунної відповіді хазяїна, основними з яких є капсула, ліпополісахарид (ЛПС), фібрії, різноманітні системи утилізації заліза та алантоїну. Наявність товстого слизового шару капсули захищає бактерію від опсонізації, фагоцитозу, зв'язування та інтерналізації макрофагами, нейтрофілами, епітеліоцитами й дендритними клітинами.

ЛПС, або ендотоксин, є необхідним компонентом зовнішнього шару клітинної мембрани бактерії, він активує запальну реакцію макроорганізму. Фібрії відіграють ключову роль в адгезивних процесах і формуванні біоплівки. Для виживання клебсієлам потрібне залізо, для отримання якого *K. pneumoniae* секретує сидерофори, що є більш афінними до заліза, ніж білки хазяїна. Засвоєння алантоїну бактеріями забезпечує їх вуглецем і азотом в анаеробних умовах, характерних для інфікованих тканин.

Отже, усі вищезгадані атрибути, пов'язані з вірулентністю клебсієл, дають змогу клітинам бактерій уникати дії імунної відповіді макроорганізму, забезпечувати себе мікро- і макроелементами у вогнищі інфекції й активно поширюватися в макроорганізмі [17, 19].

Штами *K. pneumoniae*, стійкі до АБП, становлять серйозну проблему для галузі охорони здоров'я й віднесені ВООЗ до групи збудників з «критично високим рівнем пріоритетності». *K. pneumoniae* включено до групи ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterobacter* spp.), що об'єднує актуальні антибіотикостійкі патогени [9, 21]. Взагалі для ентеробактерій характерна виражена різноманітність механізмів резистентності, а найактивнішим колектором генів і плазмід резистентності серед них вважають саме *K. pneumoniae*.

Молекулярно-генетичними механізмами антибіотикорезистентності *K. pneumoniae* до застосовуваних препаратів є інактивація молекул антибіотиків (β-лактамази, аміноглікозид-модифікувальні білки); модифікація мішені дії антибіотиків, активація ефлюкських

насосів, зміна проникності мікробної клітини та активація метаболічного шунта. Резистом (сукупність генів, що забезпечують стійкість до АБП) *K. pneumoniae* може забезпечувати стійкість бактеріальних клітин до препаратів основних функціональних класів, використовуваних при антибіотикотерапії [14, 19, 21].

Госпітальні *K. pneumoniae* характеризуються високим рівнем антибіотикорезистентності з суттєвими відмінностями в різних регіонах світу. Наприклад, до цефалоспоринів стійкі близько 50% клебсієл в Європі, 64% – у Південній Африці, 84% – в Азії, тоді як для США характерно поширення карбапенемопродукувальних *K. pneumoniae*, на рівні 90–99%, а частка стійких до цефалоспоринів клебсієл сягає 10%. У країнах Європи у 2015 р. частота вилучення карбапенемостійких культур коливалась від 0% в Ісландії до 61,9% в Греції, а продуценти β-лактамаз розширеного спектра дії (БЛРС) становили 85,3% штамів, резистентних до β-лактамних антибіотиків [10, 15, 20, 21]. В РФ у 2013–2014 рр. було виявлено 90% клінічних ізолятів *K. pneumoniae*, стійких до цефалоспоринів III–IV покоління, 14,0% – до карбапенемів, 14,1% – до колістину, 15,9% – до тігецикліну і 17,8% – до фосфоміцину [1, 2, 4]. У Китаї 61,4% клебсієл є мультирезистентними, 22,0% – екстремально резистентними та 1,8% – панрезистентними [18, 24].

Спектр АБП, до дії яких клебсієли стали нечутливими, вельми широкий. Аміноглікозиди широко застосовувались до 1980-х років, коли в результаті їх селективного тиску госпітальні штами *K. pneumoniae* набули стійкості до даного класу АБП. Активне застосування хінолонів призвело до початку формування резистентності бактерій до цих препаратів з 1980-х років минулого сторіччя [19].

Особливо актуальним є питання резистентності клебсієл до цефалоспоринів, які посідають одне з перших місць за частотою їх клінічного використання завдяки високій ефективності і низькій токсичності. Основним механізмом стійкості до цього класу АБП є продукція БЛРС. Плазмідна локалізація генів, які кодуєть їх синтез, забезпечує швидке поширення цього типу резистентності [3, 21].

Особливий внесок у стійкість грамнегативних бактерій до АБП здійснює фермент метало-β-лактамаза (NDM), що гідролізує переважно більшість β-лактамних антибіотиків, крім монобактамів [16]. У доповіді ВООЗ «Стійкість до антибіотиків – серйозна загроза для громадської охорони здоров'я» у 2014 р. відмічено широке поширення у світі штамів *K. pneumoniae*, стійких до цефалоспоринів, у тому числі III покоління [10].

Останніми роками відзначається стрімке поширення β-лактамаз розширеного спектра СТХ-М-типу, які спроможні гідролізувати цефалоспорин IV покоління – цефепім [6, 17]. Натепер препаратами резерву для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами, вважають поліміксини. Але вже з'явилися штами, резистентні й до них внаслідок наявності плазмідного гену, що кодує фосфоетаноламінтрансферазу [19].

З 2005 р. для терапії інфекції, спричиненої екстремально резистентними (XDR) штамми, застосовують АБП класу тетрациклінів – тігециклін, але в 2016 р. з'явилися повідомлення про появу ізолятів *K. pneumoniae* з високим рівнем резистентності і до цього препарату [24].

Таким чином, з огляду на високий рівень резистентності клібсіел до АБП різного механізму дії та його виражену варіабельність у залежності від регіону, а також враховуючи важливість проблеми інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними мікроорганізмами, що вважається нині предметом особливої стурбованості фахівців галузі охорони здоров'я, вивчення стійкості клібсіел до АБП видається вельми актуальним.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 342 пацієнти з різними захворюваннями дерматовенерологічного профілю, які пройшли клініко-лабораторне обстеження в ДУ «ІДВ НАМНУ». Бактеріологічні дослідження з виділення, ідентифікації та визначення антибіотикочутливості проводили згідно з нормативними документами МОЗ України [5, 7].

### Результати та їх обговорення

При проведенні аналізу досліджень спочатку було з'ясовано поширеність клібсіел серед хворих дерматовенерологічного профілю. За проаналізований 12-річний період було вилучено 342 клінічних ізоляти в етіологічно значимих концентраціях, від  $10^5$  КУО/мл. Було помічено, що саме для цього збудника, на відміну від представників інших родів, була характерною наявність клінічно значущих рівнів обсіменіння досліджуваних біотопів. Отже, серед усіх проведених продуктивних посівів з визначенням антибіотикочутливості частка виділення клібсіел досягла 8,1%.

Видовий склад розподілився наступним чином: 26,3% збудників, не доведених до виду, належали до *Klebsiella* spp., 40,1% – *K. pneumoniae*, 18,1% – *K. oxytoca*, 7,3% – *K. terrigena*, 5,3% – *K. ozaenae*, 2,6% – *K. planticola*. І, на решті, в одного хворого ідентифіковано *K. rhinoscleromatis*.

Якщо враховувати кількість виділених збудників по рокам, то не було відзначено сплесків вилучення в окремі роки, частота виділення коливалась в інтервалі 4–12%. Серед обстежених хворих переважали жінки, їх частка становила 65,2%, чоловіків – 34,8%. Вік хворих коливався від 17 до 77 років.

Враховувались збудники, вилучені від пацієнтів як венерологічного, так і дерматологічного відділів. Нозології були представлені таким чином: хронічний ендоеврит – 44,7% хворих, хронічний уретрит – 26,9%, хронічний цистит – 9,9%, хронічний кольпіт – 5,6%. Частка пацієнтів з дерматологічною патологією становила 12,9%, переважали хворі з різними видами екземи. У 70,5% дерматологічних пацієнтів збудник було вилучено з зівя, у 29,5% – з вогнища ураженої шкіри.

Безумовний інтерес становить виявлення асоційованої стійкості клібсіел до АБП різних груп, котра призводить до формування штамів з фенотипом мультирезистентності (MDR) та екстремальної (XDR) резистентності. Результати були проаналізовані за трирічні проміжки часу. На рисунку 1 наведено розподіл культур збудника, резистентних до різної кількості класів АБП.

З наведеної діаграми добре помітно зростання кількості лабораторних штамів відносно різних класів АБП. Так, у період з 2008 по 2010 р. спостерігалась ще невелика кількість штамів, стійких лише до одного класу

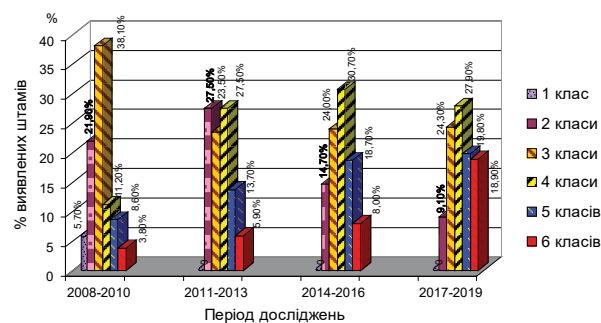


Рис. 1. Показники асоційованої резистентності клінічних ізолятів клібсіел, розподілені за роками та кількістю класів АБП

АБП. Зазвичай це були антибіотики групи пеніцилінів (ампіцилін та амоксицилін) або тетрацикліни. Найвищий показник встановлено для 38,1% штамів, резистентних до 3 класів АБП. До цієї вибірки частіш за все входили комбінації аміноглікозиди + тетрацикліни + пеніциліни (37,5%) або тетрацикліни + пеніциліни + цефалоспорини I–II покоління (20,0%). А щодо стійкості до 4–6 класів АБП показники виявлення були значно нижчими (11,2; 8,6; 3,8%) з додаванням резистентності до фторхінолонів, хлорамфеніколу, рідко – карбапенемів.

В усі наступні розглянуті 3-річні періоди з 2011 по 2019 р. помітно поступове зростання кількості полірезистентних штамів до 5 й 6 класів АБП: з 15,7 до 19,8%; з 5,9 до 18,9% відповідно. Спектр АБП найчастіше охоплював аміноглікозиди, пеніциліни, хлорамфенікол, різні комбінації окремих цефалоспоринів, фторхінолонів, карбапенемів, нітрофуранів.

У 2017–2019 рр. нашу увагу привернула наявність штамів, резистентних одночасно до цефалоспоринів, фторхінолонів та аміноглікозидів, чия питома вага становила 16,2%, при цьому третина цих культур були нечутливими й до карбапенемів. З одного боку, це, безумовно, знижує ефективність використання наведених комбінацій для терапії інфекцій, спричинених клібсіелами. З іншого – виникає проблема поглиблення резистентності клібсіел до АБП у разі лікування поширених ІПСШ без урахування чутливості збудника або відсутності бактеріологічного дослідження.

Також було відзначено, що спектр АБП розрізнявся в залежності від нозології. Наприклад, серед хворих венерологічного відділу більшість пацієнтів з хронічними циститами, особливо люди старшого віку, мали полірезистентні штами, що, ймовірно, пояснюється частим і самостійним використанням АБП. Переважна частина клінічних ізолятів, вилучених від дерматологічних пацієнтів, були чутливими до більшості АБП, серед них лише в поодиноких випадках спостерігався фенотип мультирезистентності (MDR).

Різниця в залежності від виду клібсіел виявлено не було, за виключенням одного хворого зі встановленим видом *K. rhinoscleromatis*, що була стійкою до всіх протестованих АБП, крім нітрофурантоїну і хлорамфеніколу. При цьому була визначена резистентність до всіх поколінь цефалоспоринів і фторхінолонів, а також карбапенемів. З цього факту, безумовно, неможливо зробити певний висновок щодо поширеної стійкості даного виду.

Отже, загальна частка клінічних ізолятів з фенотипом мультирезистентності (MDR) досягла 54,1%, а питома вага штамів з екстремальною резистентністю (XDR)

становила 22,2%. Таким чином, серед клінічних ізолятів клебсієл, вилучених від хворих дерматовенерологічного профілю, превалювали культури, що мали асоційовану резистентність до АБП різних класів, і спостерігалось динамічне зростання кількості полірезистентних штамів з плином часу.

Також було проаналізовано рівні стійкості вилучених клебсієл до окремих АБП. Резистентними до аміноглікозидів виявилось 47,4% штамів, ізольованих за всі роки, з піком 64,7%. При цьому було відзначено, що переважна частина ізолятів проявляла нечутливість до гентаміцину, а частка штамів, стійких до амікацину, становила третину. Щодо стійкості вилучених ізолятів до тетрациклінів (доксидикліну), встановлена велика кількість резистентних збудників (на рівні від 65 до 85%) у всі проаналізовані періоди. Приблизно у третини вилучених штамів виявлено резистентність до хлорамфеніколу, не було відзначено значних коливань показників у різні річні періоди. Було помічено зростання кількості клебсієл, нечутливих до нітрофуранів, з 33,3% у 2010 р. до 50,0% в останні роки.

Результати вивчення чутливості ізольованих штамів до АБП засвідчили наявність високого відсотка збудників, резистентних до  $\beta$ -лактамних антибіотиків. Взагалі вважається, що активне застосування цефалоспоринів стало предиктором формування та розширення спектра АБП у резистентних штамів мікроорганізмів [18].

На рисунку 2 наведено дані антибіотикорезистентності за 3 трирічні періоди, що демонструють відсотки виявлення стійкості до різних класів  $\beta$ -лактамних АБП, позначених цифрами з наведенням питомої ваги виявлених штамів.

Як видно з рисунка 2, лабораторні штами клебсієл виявилися високорезистентними до незахищених і захищених від  $\beta$ -лактамаз пеніцилінів майже в усі проаналізовані періоди. Спостерігалась чітка динаміка зростання резистентності в усіх випадках (від 68,9 до 90,9% – до ампіциліну; від 23,1 до 66,7% – до амоксиклаву),

тобто дані демонструють швидше зростання резистентності до ампіциліну. Невисокі рівні відзначали для азтреонаму до 2014 р. з повільним зростанням у наступні періоди (від 5,9% стійких штамів у 2011–2013 рр. до 22,0% у 2017–2019 рр.).

Відносно цефалоспоринів чутливість вилучених штамів була проаналізована для різних поколінь антибіотиків цієї групи внаслідок різниці в показниках резистентності (див. рис. 2; діаграми 4–7). Отже, резистентність до цефалоспоринів I покоління (цефазолін) поширювалась повільно і зростає з 26,9 до 40,7%, аналогічні показники виявлено і для цефалоспоринів II покоління, дані наведено на прикладі цефокситину.

На відміну від них, представник цефалоспоринів III покоління – цефтріаксон – продемонстрував виражену антибактеріальну дію впродовж досліджуваних періодів, зберігаючи досить стабільні показники резистентності на рівні 13%. І нарешті, для цефалоспорину IV покоління – цефепіму – встановлено досить стрімке поширення – з 6,3 до 19,4% у останні роки, тобто відзначено триразове збільшення антибіотикорезистентності.

Наступні діаграми (див. рис. 2; діаграми 8, 9) ілюструють стійкість вивчених штамів клебсієл до карбапенемів, наведено дані резистентності до імipенему та меропенему окремо внаслідок значних різниць між цими АБП. Імipенем не виявив високої активності щодо клебсієл, а навпаки, у нашому дослідженні стійкість до нього зростає майже вдвічі – до 43,4%. Дані щодо меропенему були суттєво нижчими, стійкість до нього досягла 12%. Це пов'язане з тим, що меропенем не зазнає гідролізу  $\beta$ -лактамазами класів А і С, що є визначальним фактором переваги цього антибіотика [24]. Також було враховано частку штамів, стійких одночасно до імipенему і меропенему, яка була на рівні 10%.

Стосовно фторхінолонів, аналіз було здійснено за заявлені 3-річні періоди лише для ципрофлоксацину, який стабільно зберігав показники антибіотикорезистентності у 25–30% вилучених ізолятів. Інші представники фторхінолонів було розглянуто за 3 останні роки. При порівнянні отриманих даних для дерматовенерологічних пацієнтів краді відсотки чутливості виявив левофлоксацин, стійких до нього штамів було виявлено лише 10%. І навпаки, для ломефлоксацину було встановлено зростання кількості резистентних штамів з 20,0% у 2017 р. до 33,3% у 2019 р.

Отже, проаналізовані показники антибіотикорезистентності по роках демонструють її динамічне зростання до багатьох  $\beta$ -лактамів. Звертає на себе увагу поява у структурі антибіотикорезистентності імipенемостійких штамів. Отримані дані мають істотне значення у контексті того, що стійкість до цефалоспоринів III покоління та карбапенемів вважається маркером полірезистентності ентеробактерій. Таким чином, варіабельність стійкості клебсієл до АБП різних класів підтверджує необхідність проведення постійного моніторингу антибіотикорезистентності збудників нозокоміальних інфекцій.

### Висновки

Аналіз рівнів антибіотикорезистентності ізольованих клінічних штамів *K. pneumoniae* та інших представників роду продемонстрував високі показники поширення культур з фенотипом MDR і XDR, що було виявлено в 54,1 і 22,2% протестованих збудників відповідно.

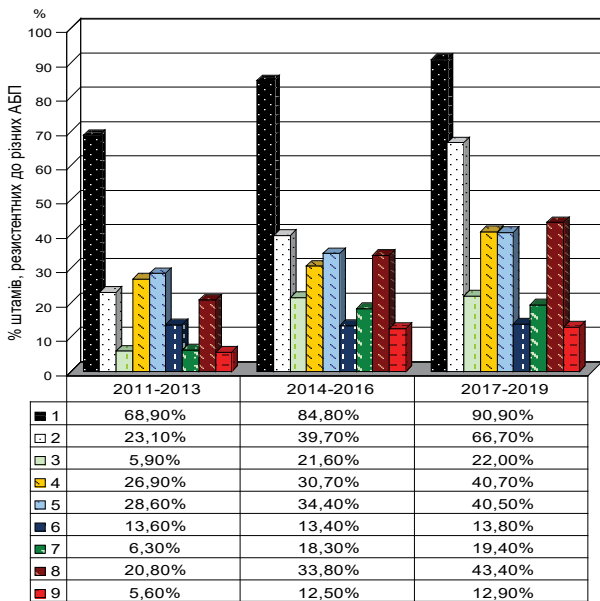


Рис. 2. Динаміка резистентності клінічних ізолятів клебсієл до  $\beta$ -лактамних антибіотиків у різні періоди дослідження

Примітка: 1 – незахищені пеніциліни; 2 – захищені пеніциліни; 3 – монобактами; 4 – цефалоспорини I покоління; 5 – цефалоспорини II покоління; 6 – цефалоспорини III покоління; 7 – цефалоспорини IV покоління; 8 – імipенем; 9 – меропенем

## Список літератури

1. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. / М.В. Сухорукова и др. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 49–56.
2. Антибиотикостойчивость Klebsiella pneumoniae к препаратам цефалоспоринового ряда / Е.В. Анганова, Л.В. Располина, А.В. Ветохина, А.В. Духанина. Acta biomedica scientifica. 2017. Т. 2, № 4. С. 43–47.
3. Горковенко Н.Е., Макаров Ю.А. Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий. Научный журнал КубГАУ. 2018. № 137 (03). С. 2–10.
4. 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.
5. Наказ № 167 МОЗ України від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
6. Покудина И.О., Коваленко К.А. Распространенность и вклад в антибиотикоустойчивость β-лактамаз у амбулаторных изолятов Klebsiella pneumoniae. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12–2. С. 295–298.
7. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
8. Цианобактериальные маты как объекты мониторинга антарктических экосистем / А.Л. Панин, Е.А. Богумильчик, А.Н. Шаров и др. Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология. 2013. №2. С. 3–11.
9. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization. Geneva; 2014: 232 p.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2015. 130 p.
11. First detection of Klebsiella pneumoniae producing OXA-48 in fresh vegetables from Béjaïa city, Algeria / A. Touati et al. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2017. Vol. 9. P. 17–18.
12. Frequency of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing and non-KPC-producing Klebsiella species contamination of healthcare workers and the environment / C. Rock, K.A. Thom, M. Masnick et al. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2014. Vol. 35. N 4. P. 426–429.
13. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae clonal groups / S. Bialek-Davenet, A. Criscuolo, F. Ailloud et al. Emerg. Infect. Dis. 2014. Vol. 20. N 11. P. 1812–1820.
14. Hennequin C., Robin F. Correlation between antimicrobial resistance and virulence in Klebsiella pneumoniae Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016. Vol. 35. N 3. P. 333–341.
15. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam against Gram-Negative ESKAPE Pathogens Isolated by Clinical Laboratories in the United States in 2015 (Results from the SMART Global Surveillance Program) / S.H. Lob, M.A. Hackel, K.M. Kazmierczak et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2017. Vol. 61, N 6. P. 2209–2216.
16. Molecular characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae yields increasing rates of NDM-1 carbapenemases and colistin resistance in an OXA-48 endemic area / Z. Cizmeci, E. Aktas, B. Otlu et al. J. Chemother. 2017. Vol. 29. N 6. P. 344–350.
17. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae / B. Li, Y. Zhao, C. Liu et al. Future Microbiol. 2014. N 9. P. 1071–1081.
18. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance FEMS Microbiol. Rev. 2017. Vol. 41. N 3. P. 252–275.
19. Paczosa M.K., Mecsas J. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2016. Vol. 80. N 3. P. 629–661.
20. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob. Agents Chemother. 2015. Vol. 59. N 10. P. 5873–5884.
21. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-negatives: the Klebsiella pneumoniae Paradigm / M.S. Ramirez, G.M. Traglia, D.L. Lin et al. Microbiol. Spectr. 2014. Vol. 2, N 5. P. 1–15.
22. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. Virulence. 2013. Vol. 4. N 2. P. 107–118.
23. Virulence and antimicrobial resistance of Klebsiella pneumoniae isolated from passerine and psittacine birds / Y.M. Davies, M.P. Cunha, M.G. Oliveira et al. Avian. Pathol. 2016. Vol. 45, N 2. P. 194–201.
24. Xu L., Sun X., Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2017. Vol. 16. N 1. P. 18–28.

## References

1. Sukhorukova MV, et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in stationary hospitals of Russia: results of multicenter epidemiological study MARAFON in 2013–2014 gg. (Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolated in Russia: results of the national multicenter epidemiological study MARATHON 2013–2014). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017;19(1):49–56.
2. Anganova EV, Raspolina AV, Vetrohina AV, et al. Antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae to cephalosporins drug. Acta biomedica scientifica. 2017;2(4):43–47.
3. Gorkovenko NE, Makarov YuA. Monitoring antibiotic resistance of enterobacteria (Monitoring of antibiotic resistance of enterobacteria). Scientific journal of kubagro. 2018;137(03):2–10.
4. Kozlova NS, Barantsevich NE, Barantsevich EP. Chuvstvitel'nost k antibiotikam shtam-mov Klebsiella pneumoniae, videlenyh v mnogoprofilnom stationare (Resistance to antibiotics in Klebsiella pneumoniae strains in a multidisciplinary medical centre). Russian Journal of Infection and Immunity. 2018;8(1):79–84.
5. Nakaz № 167 MOZ Ukrainy vid 05.04.2007 «Pro zatverdzhennya metodychnyh vka-zivok «Vyznachennya chutlivosti mikroorganizmiv do antimikrobnih preparativ» (Order № 167 of Ministry of health protection of Ukraine from 05.04.2007 «About approving methodological instructions «Determination of antibiotic sensitivity of microorganisms»).
6. Pokudina IO, Kovalenko KA. Rasprostranennost i vklad v antibiotikoustoychivost β-laktamaz u ambulatornykh izolyatov Klebsiella pneumoniae (Prevalence and contribution to antibiotic resistance of β-lactamases in outpatient Klebsiella pneumoniae isolates). Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016;12(2):295–298.
7. Prikaz № 535 MZ SSSR ot 22.04.1985 «Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaimykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyah lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy» (Order № 167 of Ministry of health protection of USSR from 22.04.1985 «About unification of microbiological (bacteriological) methods used in clinical diagnostic laboratories of medical and preventive institutions»).
8. Panin AL, Bogumilchik EA, Sharov AN, et al. Tsyanobakterialnye maty kak ob'ekty monitoringa antarkticheskikh ekosistem (Cyanobacterial mats as an monitoring objects of Antarctic ecosystem). Vestnik SPbGU. Series 3. Biology. 2013;2:79–84.
9. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization. Geneva; 2014. 232 p.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2015. 130 p.
11. Touati A, Mairi A, Baloul Y, et al. First detection of Klebsiella pneumoniae producing OXA-48 in fresh vegetables from Béjaïa city, Algeria. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2017;9:17–18.
12. Rock C, Thom KA, Masnick M, et al. Frequency of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing and non-KPC-producing Klebsiella species contamination of healthcare workers and the environment. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2014;35(4):426–429.
13. Bialek-Davenet S, Criscuolo A, Ailloud F, et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae clonal groups. Emerg. Infect. Dis. 2014;20(11):1812–1820.
14. Hennequin C, Robin F. Correlation between antimicrobial resistance and virulence in Klebsiella pneumoniae. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016;35(3):333–341.
15. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, et al. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam against Gram-Negative ESKAPE Pathogens Isolated by Clinical Laboratories in the United States in 2015 (Results from the SMART Global Surveillance Program). Antimicrob. Agents Chemother. 2017;61(6):2209–2216.
16. Cizmeci Z, Aktas E, Otlu B, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae yields increasing rates of NDM-1 carbapenemases and colistin resistance in an OXA-48 endemic area. J. Chemother. 2017;29(6):344–350.
17. Li B, Zhao Y, Liu C, et al. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae. Future Microbiol. 2014;9:1071–1081.
18. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance FEMS Microbiol. Rev. 2017;41(3):252–275.
19. Paczosa MK, Mecsas J. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2016;80(3):629–661.
20. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance. Antimicrob. Agents Chemother. 2015;59(10):5873–5884.
21. Ramirez MS, Traglia GM, Lin DL, et al. Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance and Virulence in Gram-negatives: the Klebsiella pneumoniae Paradigm. Microbiol. Spectr. 2014;2(5):1–15.
22. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. Virulence. 2013;4(2):107–118.
23. Davies YM, Cunha MP, Oliveira MG, et al. Virulence and antimicrobial resistance of Klebsiella pneumoniae isolated from passerine and psittacine birds. Avian. Pathol. 2016;45(2):194–201.
24. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2017;16(1):8–28.

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ РОДА *KLEBSIELLA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИМИ НОЗОЛОГИЯМИ

В.В. Гончаренко, С.К. Джораева, Е.В. Щеголева, А.Р. Бабута, О.В. Пугачева  
ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

## Резюме

**Цель:** изучение чувствительности клинических изолятов клебсиелл к действию антибактериальных препаратов разных классов с установлением динамики антибиотикорезистентности за отдельные периоды исследований.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты исследований антибиотикорезистентности 342 клинических изолятов клебсиелл разных видов, выделенных от больных дерматовенерологического профиля.

**Результаты.** Выявлено наличие ассоциированной резистентности к разным классам антимикробных препаратов у двух третей изолированных культур клебсиелл. Установлено превалирование среди изолятов антибиотикорезистентных культур с высоким удельным весом полирезистентных штаммов.

**Выводы.** Анализ уровней антибиотикорезистентности изолированных клинических штаммов *K. pneumoniae* и других представителей рода продемонстрировал высокие показатели распространения культур с фенотипом MDR и XDR, которые выявлены у 54,1% и 22,2% протестированных возбудителей соответственно.

**Ключевые слова:** *Klebsiella*, лабораторные штаммы, антибиотикорезистентность.

**BACTERIUM ANTIBIOTIC RESISTANCE OF GENUS *KLEBSIELLA* ISOLATED FROM PATIENTS WITH DERMATOVENEROLOGICAL NOSOLOGY**

**V.V. Goncharenko, S.K. Dzhoraeva, O.V. Shchogolyeva, A.R. Babuta, O.V. Pugachova**  
SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

**Abstract**

**The objective:** study of susceptibility of the clinical isolates klebsiella to the antimicrobial drugs of different classes with the antibiotic resistance dynamics determination in some periods of the investigations.

**Materials and methods.** It was studied the antibiotic resistance of 342 strains of different species klebsiella isolated from patients of dermatovenerological section.

**Results.** The investigations were eliciting the associated resistance to the different classes of the antimicrobial drugs in 2/3 isolated cultures of klebsiella. The analysis of susceptibility to the different antibiotics was demonstrated the antibiotic resistance strains klebsiella prevalence with the high level of multidrug resistance.

**Conclusions.** Analyses of the antibiotic resistance level of the clinical strains *K. pneumoniae* and other species was demonstrated high indicators of the culture prevalence with phenotype of MDR and XDR.

**Key words:** *Klebsiella*, laboratory strains, antibiotic resistance.

---

**Відомості про авторів:**

**Гончаренко Валентина Василівна** – канд. мед. наук, наук. співроб. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-8168-0818>

**Джораєва Світлана Кар'ягдівна** – канд. мед. наук, зав. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», [sjoraeva@i.ua](mailto:sjoraeva@i.ua)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2486-5474>

**Щоголева Олена Володимирівна** – мол. наук. співроб. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-7235-3556>

**Бабута Анастасія Романівна** – лаборант лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-6807-7707>

**Пугачова Оксана Вікторівна** – лаборант лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-2292-2386>