

© ЭВЕРСТОВА А. А., ГАВРИЛЬЕВ В. С., БУБЯКИНА И. И., КЛИМОВА Т. М.

УДК 615.33; 616-035.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-6-53-57

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИЗОЛЯТОВ *ESCHERICHIA COLI* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

А. А. Эверстова, В. С. Гаврильев, И. И. Бубякина, Т. М. Климова

Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, Якутск 677016, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка чувствительности к антибиотикам внебольничных изолятов *Escherichia coli* в Республике Саха (Якутия) по данным базы AMRmap.

Материал и методы. Для оценки чувствительности изолятов *Escherichia coli* к антимикробным препаратам были использованы данные онлайн-платформы AMRmap за 2014-2016 гг.

Результаты. Доля изолятов семейства *Enterobacteriaceae* среди 42 микроорганизмов, выделенных в Республике Саха (Якутия) при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей, составила 95 % (n=40). В 26 случаях из 40 (65 %) это была *Escherichia Coli*, в 9 (23 %) — *Klebsiella pneumoniae*, в 4 (10 %) — *Enterobacter cloacae*. 69-89 % изолятов *Escherichia Coli* были резистентны к препаратам пенициллинового ряда, в том числе и с ингибитором бета-лактамаз (тикарциллин-клавуланат, амоксициллин-клавуланат). Из этой группы активность сохранялась только у препарата пиперациллин-тазобактам (94 %). От 50 до 69 % изолятов *Escherichia coli* были устойчивы к препаратам из группы цефалоспоринов III-V поколения без добавления ингибиторов бета-лактамаз. Высокая противомикробная активность отмечалась только у цефалоспоринов III поколения с ингибитором бета-лактамаз – препарата цефтазидим-авибактам (100 %). К фторхинолонам были резистентны 62 % изученных изолятов. Устойчивость к препарату азтреонам из группы монобактамов составила 62 %. Устойчивость к препаратам аминогликозидового ряда варьировала от 4 до 23 %. Изоляты *Escherichia coli* показали чувствительность к препаратам из группы карбапенемов, глицилциклинов и фосфомицину (100 %).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Республике Саха (Якутия) устойчивость к антибиотикам является проблемой, как настоящего, так и будущего периодов, и требует принятия незамедлительных мер со стороны региональных органов здравоохранения.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, инфекции мочевыводящих путей, антибиотики, антибиотикорезистентность, внебольничные инфекции, Республика Саха (Якутия).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Эверстова АА, Гаврильев ВС, Бубякина ИИ, Климова ТМ. Антибиотикорезистентность внебольничных изолятов *Escherichia coli* в Республике Саха (Якутия). *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(6):53-57. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-53-57

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ESCHERICHIA COLI* COMMUNITY-ACQUIRED ISOLATES IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

A. A. Everstova, V. S. Gavrilev, I. I. Bubiakina, T. M. Klimova

The Institute of Medicine at M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk 6770166, Russian Federation

The aim of the research is estimation of sensitivity to antibiotics of *Escherichia coli* community-acquired isolates in the Sakha Republic (Yakutia) according to AMRmap data.

Material and methods. The data for 2014-2016 from online platform AMRmap was used in order to assess the sensitivity of *Escherichia coli* isolates to antimicrobials.

Results. The proportion of isolates of the *Enterobacteriaceae* family among the 42 microorganisms found in the Sakha Republic (Yakutia) with community-acquired urinary tract infections was 95 % (n = 40). In 26 cases out of 40 (65 %) it was *Escherichia Coli*, in 9 (23 %) – *Klebsiella pneumoniae*, in 4 (10 %) – *Enterobacter cloacae*. 69-89 % of *Escherichia Coli* isolates were resistant to penicillin preparations, including the ones with beta-lactamase inhibitor (ticarcillin-clavulanate, amoxicillin-clavulanate). The activity in this group was maintained only in piperacillin-tazobactam (94 %). From 50 to 69 % of *Escherichia coli* isolates were resistant to preparations from the group of cephalosporins of the III-V generation without beta-lactamase inhibitors addition. High antimicrobial activity was observed only in the III generation of cephalosporin with beta-lactamase inhibitor, ceftazidime-avibactam (100 %). 62 % of the studied isolates were resistant to fluoroquinolones. Preparation resistance to aztreonam from the monobactam group was 62 %. Aminoglycoside resistance ranged from 4 to 23 %. *Escherichia coli* isolates showed sensitivity to preparations from the group of carbapenems, glycylicyclines and fosfomycin (100 %).

Conclusion. The results of the study indicate that antibiotic resistance in the Sakha Republic (Yakutia) is a problem, both for the present and the future periods, and requires the adoption of immediate measures taken by regional healthcare authorities.

Key words: *Escherichia coli*, urinary tract infections, antibiotics, antibiotic resistance, community-acquired infections, Sakha Republic (Yakutia).

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Everstova AA, Gavrilev VS, Bubiakina II, Klimova TM. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* community-acquired isolates in the Sakha Republic (Yakutia). *Siberian Medical Review*. 2018;(6):53-57. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-53-57

Введение

Устойчивость возбудителей инфекций к антибиотикам на настоящий момент является одной из реальных угроз для развития человечества. Снижение эффективности антибиотиков сопряжено с увеличением числа осложнений, смертности от заболеваний, ростом затрат на медицинские услуги [1]. Распространенность антибиотикорезистентности зависит от политики использования антибиотиков и существенно различается в разных регионах [2, 3]. В феврале 2017 года ВОЗ опубликовала список микроорганизмов, наиболее устойчивых к антибиотикам. В этом списке представители семейства *Enterobacteriaceae* занимают одну из ведущих позиций. Основной представитель этой группы микроорганизмов *Escherichia coli* является частым возбудителем госпитальных и внебольничных инфекций, в том числе и инфекций мочевыводящих путей.

В Республике Саха (Якутия) общая заболеваемость населения болезнями мочеполовой системы по данным 2016 года составила 11994,1 на 100000 населения (первичная – 4752,4 соответственно). Факторами, способствующими высокой частоте данной группы заболеваний в регионе, являются холодный климат, низкая степень благоустройства жилья.

Целью исследования была оценка чувствительности к антибиотикам внебольничных изолятов *Escherichia coli*, наиболее частых возбудителей инфекций мочевыводящих путей, на северо-востоке Российской Федерации (на примере Республики Саха (Якутия) по данным базы AMRmap.

Материал и методы

База данных AMRmap является онлайн платформой для мониторинга резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам в России [4, 5]. Ресурс создан Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. В базе содержится информация об антибиотикочувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в рамках многоцентровых исследований в 52 городах РФ за 1997-2016гг. [5]. В зависимости от чувствительности микроорганизмов к антибиотикам выделены 3 группы: чувствительные, микроорганизмы с промежуточной чувствительностью, устойчивые микроорганизмы.

Для анализа использованы данные, собранные в рамках многоцентровых исследований антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в 2014-2016гг. В базе данных имеются сведения о 932 микроорганизмах,

выделенных в разных центрах РФ, в том числе о 42 изолятах, выделенных в г. Якутске (материал для исследования – моча). Данные штаммы были получены от детей и взрослых обоюбого пола всех возрастных групп с острыми (и обострением хронических) внебольничными инфекциями мочевых путей, включая беременных с бессимптомной бактериурией при выделении возбудителя в диагностически значимом титре согласно рекомендациям Европейской Урологической Ассоциации (EAU). Показатели резистентности микроорганизмов к антибиотикам представлены с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ).

Результаты и обсуждение

По данным AMRmap за период 2014-2016 гг. доля изолятов семейства *Enterobacteriaceae* (n=40) среди 42 микроорганизмов, выделенных в Республике Саха (Якутия) при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей, составила 95,2 %. В 26 случаях из 40 (65 %) это была *Escherichia coli*, в 9 (23 %) – *Klebsiella pneumoniae*, в 4 (10 %) – *Enterobacter cloacae*. Если сравнивать с данными по РФ в целом, то видовой спектр микроорганизмов в Якутии был значительно уже (табл. 1).

Таблица 1

Видовой спектр микроорганизмов при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей (клинический материал моча), n (%)

Table 1

Microorganisms species spectrum in community-acquired urinary tract infections (clinical material is urine), n (%)

Микроорганизмы, группы	Республика Саха (Якутия), n=42	Российская Федерация, n=932
	абс. (%)	абс. (%)
Группы микроорганизмов		
<i>Enterobacterales</i>	40 (95,2)	811 (87)
<i>Enterococcus spp.</i>	0	48 (5,2)
<i>Pseudomonas spp.</i>	1 (2,4)	39 (4,2)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	28 (3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	1 (2,4)	5 (0,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1 (0,1)
Отдельные микроорганизмы		
<i>Escherichia coli</i>	26 (61,9)	561 (60,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (21,4)	155 (16,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	37 (4,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	37 (4,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	35 (3,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (9,5)	20 (2,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	16 (1,7)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	11 (1,2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	10 (1,1)
Другие микроорганизмы	0	50 (5,4)

В таблице 2 представлены результаты оценки чувствительности изолятов *Escherichia coli* к препаратам из разных групп антибиотиков. Низкая чувствительность *Escherichia coli* отмечалась к препаратам пенициллинового ряда (69-89 %), в том числе и с ингибитором бета-лактамаз (тикарциллин-клавуланат, амоксициллин-клавуланат). Из этой группы активность сохранялась только у препарата пиперациллин-тазобактам (94 %).

От 50 до 69 % изолятов *Escherichia coli* были устойчивы к препаратам из группы цефалоспоринов III-V поколения без добавления ингибиторов бета-лактамаз. Высокая противомикробная активность отмечалась только у цефалоспорина III поколения с ингибитором бета-лактамаз – препарата цефтазидим-авибактам (100 %).

К фторхинолонам были резистентны 62 %, условно резистентны — 8 % изученных изолятов. Устойчивость к препарату азтреонам из группы монобактамов составила 62 %.

Устойчивость к препаратам аминогликозидового ряда варьировала от 4 до 23 %. Если учитывать микроорганизмы с промежуточной устойчивостью, то резистентность к отдельным препаратам этой группы достигала 42 %.

Изоляты *Escherichia coli* показали чувствительность к препаратам из группы карбапенемов, глицилциклинов и фосфомицину (100 %).

Escherichia coli является одним из наиболее распространенных возбудителей инфекций мочевыводящих путей [6, 7]. Антибактериальная терапия этих заболеваний не всегда эффективна из-за способности микроорганизмов продуцировать β-лактамазы расширенного спектра [8, 9]. Выделенные в Республике Саха (Якутия) изоляты *Escherichia coli* показали высокую устойчивость ко многим группам антибиотиков. Явление антибиотикорезистентности отмечается на всех континентах, но его распространенность зависит от политики использования антибиотиков и существенно различается в разных регионах. Так, например, по данным ВОЗ, резистентность изолятов *E.coli*, выделенных из мочи, к фторхинолонам, среди африканских стран была наиболее высокой в Нигерии (до 79 %), на южноамериканском континенте в Колумбии (до 60 %), в Северной Америке — в Мексике (57-58 %). Среди стран Восточного Средиземноморья высокая частота резистентности к фторхинолонам отмечалась в Йемене — 84,6 %, в Юго-Восточной Азии – в Индии (73 %), в регионах Западной части Тихого океана — 40,9 %, среди европейских стран — в Испании (30 %) [2].

Устойчивость *Escherichia coli* к цефалоспорином третьего поколения также является распространенным явлением во всем мире. На африканском континенте наиболее высокие показатели резистентности

Таблица 2

Показатели резистентности *Escherichia coli* к некоторым видам антибиотиков* (n=26)

Table 2

Indicators of *Escherichia coli* resistance to some types of antibiotics * (n = 26)

Группа	Препарат	Резистентные	Условно-резистентные
Аминогликозиды	Амикацин	3,9 (0,68-18,9)	0
	Гентамицин	15,4 (6,2-33,5)	3,9 (0,68-18,9)
	Нетилмицин	12 (4,2-30)	16 (6,4-34,7)
	Тобрамицин	23 (8,5-37,9)	19 (4-29)
Амфениколы	Хлорамфеникол	26,9 (13,7-46,1)	0
Глицилциклины	Тигециклин	0	0
Другие антибиотики	Фосфомицин	0	0
	Карбапенемы	Дорипенем	0
Карбапенемы	Эртапенем	0	0
	Имипенем	0	0
	Меропенем	0	0
Монобактамы	Азтреонам	61,5 (42,5-77,6)	7,7 (2,1-24,1)
Пенициллины + ингибитор β-лактамаз	Пиперациллин-тазобактам	3,9 (0,68-18,9)	0
	Тикарциллин-клавуланат	84,6 (66,5-93,9)	3,9 (0,7-18,9)
	Амоксициллин-клавуланат	69,2 (50-83,5)	0
Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия	Ампициллин	88,5 (71,0-96)	0
Сульфаниламиды	Триметоприм-сульфаметоксазол	38,5 (22,4-57,5)	0
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	61,5 (42,5-77,6)	7,7 (2,1-24,1)
Цефалоспорины III поколения	Цефтазидим	50 (32,1-67,9)	15,4 (6,2-33,5)
	Цефотаксим	69,2 (50-83,5)	0
Цефалоспорин III поколения + ингибитор бета-лактамаз	Цефтазидим-авибактам	0	0
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим	53,9 (35,5-71,2)	15,4 (6,2-33,5)
Цефалоспорины V поколения	Цефтаролин	69,2 (50-83,5)	0

Примечание: * – данные представлены в формате % (95% ДИ).

Note: * – data are presented in % form (95% CI).

были отмечены в Кении (87 %), в Южной Америке – в Перу (50 %), в Северной Америке — в Мексике (56-68 %), в странах Восточного Средиземноморья — в Пакистане (94 %), в странах Европы — в Словакии (30 %), в юго-восточной Азии — в Индии (до 95 %), в западной части Тихого океана — в Китае (до 70 %) [2].

Изоляты *Escherichia coli*, выделенные в Республике Саха (Якутия), сохраняют чувствительность к препаратам из группы глицилциклинов (тигециклин), карбапенемов (дорипенем, эртапенем, имипенем, меропенем), цефалоспоринов III поколения с ингибитором бета-лактамаз (цефтазидим-авибактам), пенициллинов с ингибитором β -лактамаз (пиперациллин-тазобактам), фосфомицину. С учетом того, что в анализ были включены изоляты, выделенные при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей, выбор антибактериальных препаратов для перорального приема в амбулаторных условиях является крайне ограниченным. В использованной базе данных нет возможности разделить осложненные и неосложненные внебольничные инфекции мочевыводящих путей. Тем не менее, данные свидетельствуют о возможности использования фосфомицина в амбулаторной терапии неосложненных инфекций мочевых путей.

Если сравнивать полученные данные с результатами исследования «ДАРМИС» (2010–2011 гг.) в котором одним из 21 центров-участников был г. Якутск, то в нем также была показана чувствительность *Escherichia coli* к фосфомицину [10]. Как показывают результаты исследований ECO-SENS и ДАРМИС, на данный момент не отмечается увеличения устойчивости возбудителей инфекций к данному препарату [10, 11].

Препаратами резерва являются карбапенемы, глицилциклины и пиперациллин-тазобактам. Данные мониторинга антибиотикорезистентности свидетельствуют о появлении в мире угрозы развития устойчивости *E. coli* к карбапенемам, обусловленной наличием ряда карбапенемаз [12]. В этих условиях единственным способом сдерживания развития резистентности является обоснованное использование антибактериальных препаратов.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Республике Саха (Якутия) устойчивость к антибиотикам является проблемой, как настоящего, так и будущего периодов, и требует принятия незамедлительных мер со стороны региональных органов здравоохранения.

Литература/ References

1. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. *WHO Publ.* 2012;1-119. Accessed June 10, 2018. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44812>
2. World Health Organization. *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. 2014. Accessed June 10, 2018. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> doi:10.1007/s13312-014-0374-3.

3. World Health Organization. *Worldwide Country Situation Analysis: Response to Antimicrobial Resistance*. 2015. Accessed June 10, 2018. <http://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en/>

4. Кузьменков АЮ, Трушин ИВ, Авраменко АА, Эйдельштейн МВ, Дехнич АВ, Козлов РС. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90. [Kuzmenkov AYU, Trushin IV, Avramenko AA, Eidelshstein MV, Dekhnich AV, Kozlov RS. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 19 (2): 84–90. (In Russian)]

5. AMRmap. <http://map.antibiotic.ru/>. Accessed June 10, 2018.

6. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2016;29(1):73-79. DOI:10.1097/QCO.0000000000000228

7. Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance-Epidemiological and Mechanistic Aspects. *Antibiotics*. 2014;(3):341-352. DOI:10.3390/antibiotics3030341

8. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgraduate Medicine*. 2017;129(2):242-258. DOI:10.1080/00325481.2017.1246055

9. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):949-962. DOI:10.1002/phar.1636

10. Палагин ИС, Сухорукова МВ, Дехнич АВ, Эйдельштейн МВ, Гринев АВ, Перепанова ТС, Козлов РС. Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2014;16(1):39-56. [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Eidelshstein MV, Grinev AV, Perepanova TS, Kozlov RS. Complicated Community-Acquired Urinary Tract Infections in Adult Patients in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 16 (1): 39–56. (In Russian)]

11. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012;39(1):45-51. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013

12. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*. 2015;20(45):30062. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062

Сведения об авторах

Эверстова Анастасия Аркадьевна, доцент, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677016, г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79142753800; e-mail: anastasia.ewerstowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-1199>

Гаврильев Владислав Сергеевич, ассистент, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677016, г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79241757535; e-mail: devon2002@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3052-4203>

Бубякина Инга Ивановна, ассистент, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677016, г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79142856575; e-mail: ingabubyakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0432-9586>

Климова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент, Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677016, г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79142336724; e-mail: biomeddykt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2746-0608>

Author information

Anastasia A. Everstova, associate professor, The Institute of Medicine at M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677016; Phone: +79142753800; e-mail: anastasia.ewerstowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-1199>

Vladislav S. Gavrilev, assistant professor, The Institute of Medicine at M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677016; Phone: +79241757535; e-mail: devon2002@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3052-4203>

Inga I. Bubyakina, assistant professor, The Institute of Medicine at M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677016; Phone: +79142856575; e-mail: ingabubyakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0432-9586>

Tatiana M. Klimova, Cand.Med.Sci., associate professor, The Institute of Medicine at M. K. Ammosov North-Eastern Federal University; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677016; Phone: +79142336724; e-mail: biomeddykt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2746-0608>

Поступила 26.06.2018 г.
Принята к печати 22.10.2018 г.

Received 26 June 2018
Accepted for publication 22 October 2018