

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №3

2019



УДК 616.981.48-036.2

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПОРЯДКА ENTEROBACTERALES ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© **Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.**

Смоленский государственный медицинский университет, НИИ антимикробной химиотерапии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а

Резюме

Цель. Провести оценку этиологической структуры энтеробактерий при нозокомиальных инфекциях в многопрофильных стационарах Российской Федерации.

Методика. Представленная работа была выполнена ретроспективно, на основе данных проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проведенных в период с 2002 по 2016 гг. Всего в исследование включено 5987 пациентов, в возрасте от 18 лет и старше, с лабораторно подтвержденными нозокомиальными инфекциями, вызванными энтеробактериями, из 37 городов Российской Федерации. В исследовании изучалась этиологическая структура и её изменения с течением времени, а также варьирование в зависимости от территориального расположения стационаров.

Результаты. Одними из наиболее часто встречающихся возбудителей нозокомиальных инфекций, вызванных представителями Enterobacterales, в многопрофильных стационарах являются *K. pneumoniae* и *E. coli*, достигая уровня в 72,79% от суммарного количества возбудителей. Значительные отклонения от общероссийских медианных значений частот выделения наблюдаются в Дальневосточном федеральном округе, где разнонаправленные изменения в значениях выявлены для четырех видов микроорганизмов. Вместе с тем, соотношение микроорганизмов внутри федеральных округов идентичны практически для всех географических объектов.

Заключение. По итогам проведенного исследования было определено, что в этиологической структуре нозокомиальных инфекций, вызванных представителями порядка Enterobacterales, *K. pneumoniae* (43,06%), *E. coli* (29,73%), *P. mirabilis* (7,48%), *E. cloacae* (7,07%) и *S. marcescens* (4,76%) относятся к наиболее распространенным патогенам.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, энтеробактерии, этиологическая структура, представители порядка Enterobacterales

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS CAUSED BY THE ORDER ENTEROBACTERALES IN MULTI-PROFILE HOSPITALS IN RUSSIAN FEDERATION

Vinogradova A.G., Kuz'menkov A.Yu.

Smolensk State Medical University, Institute of Antimicrobial Chemotherapy, 46a, Kirova St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To analyze the etiological structure of hospital-acquired infections, which are associated with the order Enterobacterales in multi-profile hospitals in the Russian Federation.

Methods. The study is retrospective and based on the data accumulated during the prospective multicenter epidemiological antibiotic resistance researches for the period from 2002 to 2016 years. All of the 5987 patients above the age of 18 and with laboratory confirmed hospital-acquired infectious diseases were included in the study from 37 cities of the Russian Federation. The etiological structure and its changes over time and variations as a function of hospital geographical location were analyzed within the current study.

Results. The most frequent nosocomial enterobacterial infectious agents in multi-profile hospitals are *K. pneumoniae* and *E. coli*, up to 72,79% of the number of pathogens. The significant fluctuations from

national medians are observed in the Far Eastern federal district, due to the revealed opposite changes in the parameters for four microorganisms. However, the ratio of microorganisms in federal districts almost for all geographical objects is identical.

Conclusion. Based on the results, we determined that *K. pneumoniae* (43,06%), *E. coli* (29,73%), *P. mirabilis* (7,48%), *E. cloacae* (7,07%) и *S. marcescens* (4,76%) are the most common pathogens in the etiological structure of hospital-acquired infections caused by Enterobacteriaceae.

Keywords: hospital-acquired infections, Enterobacteriaceae, etiological structure, members of the order Enterobacteriales

Введение

На протяжении нескольких десятилетий антибиотикорезистентность среди грамотрицательных микроорганизмов неуклонно возрастает [3, 8]. При этом следует отметить исключительную важность представителей порядка Enterobacteriales в данной проблеме [4]. Более того, особым фактом является то, что многие микроорганизмы среди энтеробактерий такие как: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae* являются часто встречающимися возбудителями инфекционных заболеваний различной локализации, возникающими во время стационарного лечения. По этой причине возрастают опасения среди научного сообщества, и в 2017 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список микроорганизмов, для которых необходимо направить все усилия исследователей с целью синтеза новых антибактериальных препаратов [7]. Одним из важных моментов в вопросах обеспечения рациональной антибиотикотерапии является преимущественное использование антибактериальных препаратов узкого спектра, что может быть реализовано с высокой эффективностью, основываясь на рассмотрении частот распределения микроорганизмов и выделении ключевых возбудителей в этиологической структуре.

Цель исследования – проанализировать этиологическую структуру представителей порядка Enterobacteriales при нозокомиальных инфекциях в многопрофильных стационарах Российской Федерации.

Методика

Проведенное исследование является ретроспективным. Данные были получены в рамках проспективных многоцентровых исследований эпидемиологического направления, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) за период с 2002 по 2016 гг. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 5987 пациентов с установленным фактом наличия нозокомиальной инфекции, вызванной энтеробактериями, из 37 городов Российской Федерации. Клинический сбор материала выполнен в 74 исследовательских центрах. Все представленные расчеты осуществлялись с использованием свободно распространяемого языка программирования R. Абсолютные и относительные частоты рассчитывались для категориальных переменных, кроме того, был определен 95% доверительный интервал (95% ДИ) для относительной частоты по методу Уилсона. Характеристика непрерывных переменных была дана с применением медиан и значений первого, третьего квартиля («межквартильного размаха») – Me (Кв1; Кв2). При осуществлении проверки статистических гипотез уровень статистической значимости установлен на уровне $\alpha=0,05$. Точный критерий Фишера использовался для сравнения качественных переменных. В случае сравнения более двух групп, полученные значения вероятности ошибки первого рода были скорректированы с помощью поправки Холма.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее распространенные варианты полученного от пациентов клинического материала, из которого были выделены изоляты Enterobacteriales, представлены в табл. 1. Следует отметить, что остальные данные не показаны в виду частоты встречаемости – менее 2% для каждого пункта. Кроме того, выборка содержит 7,18% (430/5987) изолятов с неуточненной локализацией.

Таблица 1. Распределение нозокомиальных изолятов Enterobacterales в зависимости от полученного клинического материала

Клинический материал	Абсолютное количество	Процент, %
Раневое отделяемое	1209	20,19
Моча	1201	20,06
Бронхо-альвеолярный лаваж	850	14,20
Мокрота	667	11,14
Кровь	623	10,41
Эндотрахеальный аспират	456	7,62
Неуточненная локализация	430	7,18
Перитонеальная жидкость	165	2,76
Абсцесс	124	2,07
Другое	261	4,36
Всего	5987	

В условиях стационара значительную роль в возникновении инфекции играют *K. pneumoniae* и *E. coli*. Относительное количество микроорганизмов данных видов превышает 72% среди всех энтеробактерий. Следующими по частоте встречаемости определялись: *P. mirabilis* – 7,48% (448/5987) и *E. cloacae* – 7,07% (423/5987). Обобщенная структура выделенных микроорганизмов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структурная характеристика энтеробактерий при нозокомиальных инфекциях в период с 2002 по 2016 гг.

Микроорганизм	Абсолютное количество	Относительное количество	95% ДИ
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2578	43,06	41,81-44,31
<i>Escherichia coli</i>	1780	29,73	28,58-30,90
<i>Proteus mirabilis</i>	448	7,48	6,84-8,18
<i>Enterobacter cloacae</i>	423	7,07	6,44-7,74
<i>Serratia marcescens</i>	285	4,76	4,25-5,33
<i>Klebsiella oxytoca</i>	93	1,55	1,27-1,90
<i>Morganella morganii</i>	81	1,35	1,09-1,68
<i>Citrobacter freundii</i>	74	1,24	0,99-1,55
<i>Proteus vulgaris</i>	72	1,2	0,96-1,51
<i>Klebsiella aerogenes</i>	66	1,1	0,87-1,40

Согласно полученным результатам ширина 95% ДИ варьирует незначительно, что свидетельствует в пользу достаточности объема выборки и адекватности оценки этиологической структуры представителей энтеробактерий. Необходимо отметить, что для более детального изучения были выбраны первые пять микроорганизмов в соответствии с табл. 2.

Для выявления изменений в структуре микроорганизмов, весь период наблюдения был разделен на три равных промежутка: I период – 2002-2006 гг., II период – 2007-2011 гг., III период – 2012-2016 гг. Динамика частот выделения микроорганизмов, относящихся к наиболее частотным при обобщенной оценке, отражена на рис. 1.

Было выявлено, что для *E. coli* характерны относительно стабильные показатели, поскольку при сравнении трех временных промежутков 95% ДИ пересекались между собой. В этиологической структуре свое возрастающее превосходство, среди других видов микроорганизмов, проявила *K. pneumoniae*: во втором и третьем периоде общее количество статистически значимо увеличилось при сопоставлении с первым периодом – 31,47% (95% ДИ: 29,28-33,47%).

Для остальных микроорганизмов определялись стабильные показатели в первые два временных отрезка, с доказательно обоснованным снижением в заключительно проанализированном периоде. Так в 2012-2016 гг., доля *E. cloacae* в этиологической структуре нозокомиальных инфекций, вызванных энтеробактериями, составила 6,17% (95% ДИ: 5,46-6,96%), для *P. mirabilis* относительное количество соответствовало показателю в 6,04% (95% ДИ: 5,34-6,83%), значение *S. marcescens* снизилось до 3,6% (95% ДИ: 3,06-4,23%).

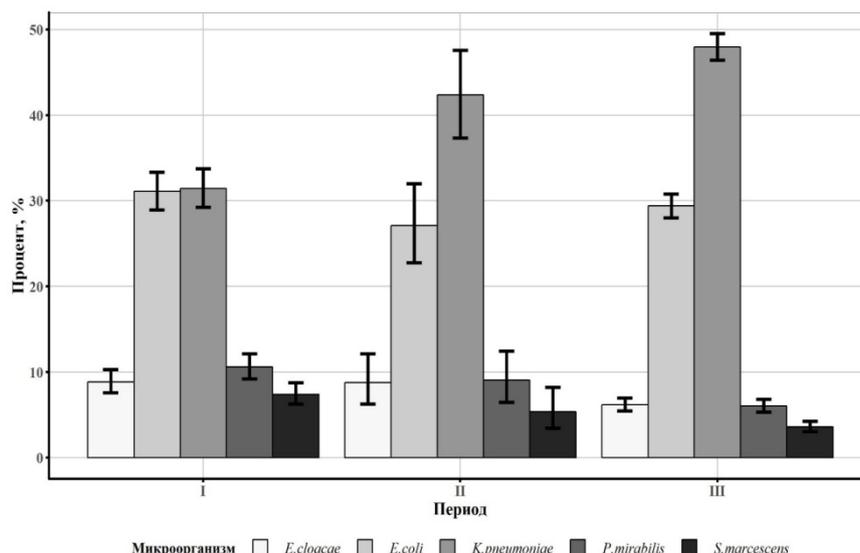


Рис. 1. Динамика частот выделения микроорганизмов в различные временные периоды

Важную роль при изучении этиологической структуры нозокомиальных инфекций играет анализ дополнительных признаков. Кроме оценки изменений во временном аспекте, особое значение приобретают отклонения в структурной характеристике в зависимости от географического расположения стационара. Поскольку данный вариант анализа позволяет охарактеризовать текущую эпидемиологическую обстановку, с потенциальными вариациями для соседних регионов в будущем. Этиологическая структура основных микроорганизмов порядка Enterobacterales за временной промежуток с 2002 г. по 2016 г. в зависимости от федеральных округов представлена на рис. 2.

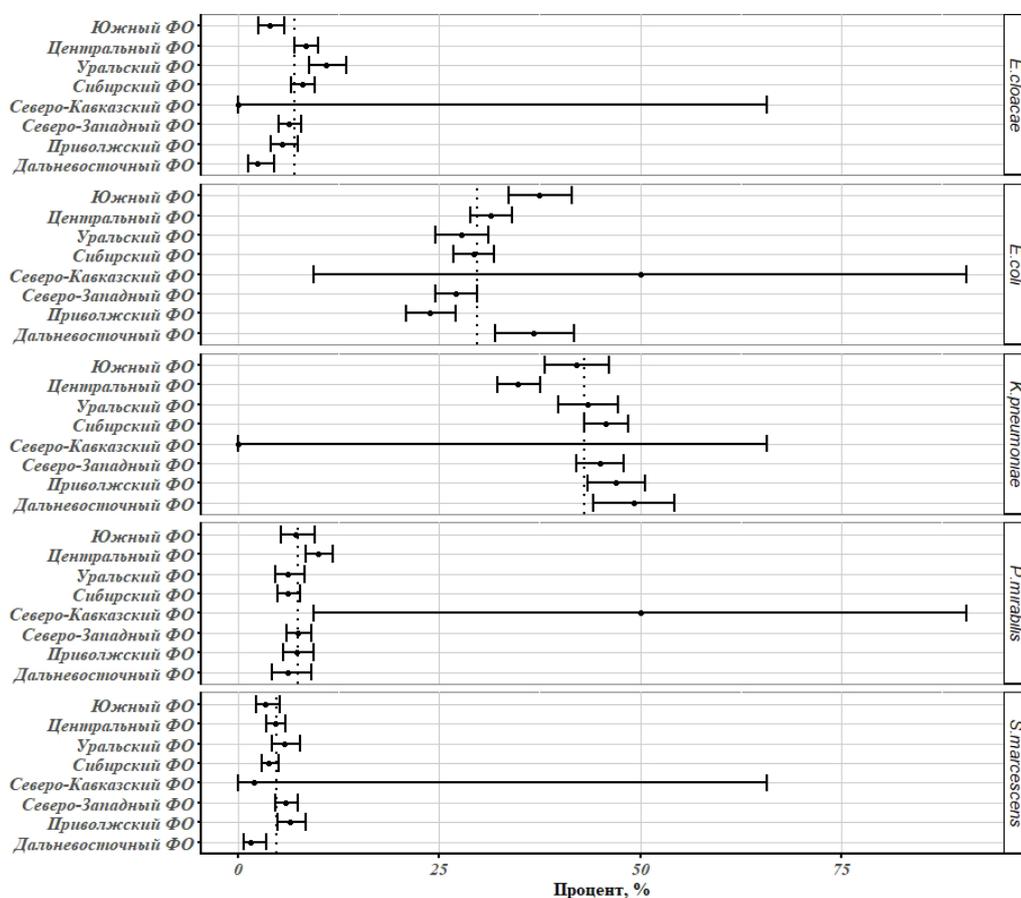


Рис. 2. Частота выделения различных видов микроорганизмов порядка Enterobacterales по федеральным округам, (%)

При этом черная точка – это процентное значение для данного микроорганизма, 95% ДИ – изображен в виде черной горизонтальной линии, а вертикальная прерывистая линия соответствует медиане частот выделения по всем федеральным округам для каждого микроорганизма.

Наименьшие изменения по частоте выделения топовых микроорганизмов, выбранных в качестве объектов для более подробного разбора, коснулись *S. marcescens*, поскольку медианную линию частот выделения – 4,76% пересекают все 95% ДИ. Исключение составляет Дальневосточный федеральный округ, где относительное количество – 1,63% (95% ДИ: 0,75-3,51%), при этом варьирование показателей, для данного географического объекта, характерно и для *E. cloacae*, *E. coli*, а также *K. pneumoniae*. Отклонение в меньшую сторону доли *K. pneumoniae* в сопоставлении с другими федеральными округами выявлено в Центральном федеральном округе, вместе с тем, общий этиологический профиль совпадает, и для данного микроорганизма значения достигают максимального уровня, что позволяет ему занимать лидирующую позицию – 34,82% (95% ДИ: 32,24-37,51%).

Следует отметить, что по отношению к данному микроорганизму превышение медианы частот выделения – 43,06%, наблюдается в Приволжском и Дальневосточных федеральных округах и соответствуют показателям – 46,96% (95% ДИ: 43,4-50,56%) и 49,18% (95% ДИ: 44,11-54,27%). Кроме того, для двух территориальных единиц обнаружено превышение обобщенных значений для *E. coli* в 29,73%: в Южном федеральном округе – 37,48% (95% ДИ: 33,66-41,46%), в Дальневосточном федеральном округе – 36,68% (95% ДИ: 31,92-41,72%). Частота выделения *E. cloacae* в этих федеральных округах ниже порога в 7,07%.

Необходимо подчеркнуть, что широкая доверительная область для всех микроорганизмов в Северо-Кавказском федеральном округе обусловлена малым объемом выборки, а для Сибирского федерального округа отклонений не наблюдается, поскольку 95% ДИ пересекают общероссийские медианы частот выделения для всех микроорганизмов.

Таким образом, относительное количество микроорганизмов, классифицированных в порядок Enterobacterales и вызывающих нозокомиальные инфекции в многопрофильных стационарах, разнонаправленно изменялось с течением времени и по федеральным округам, но в тоже время соотношение между видами, внутри практически каждой территориальной единицы, одинаково.

Согласно полученным данным, среди представителей энтеробактерий важную роль играют *K. pneumoniae* и *E. coli*. При этом следует отметить, что эти позиции данные микроорганизмы занимают на протяжении всего периода наблюдения – с 2002 по 2016 гг. Тем не менее в течение последних трех десятилетий наблюдается возрастание относительного количества *E. cloacae* среди микроорганизмов, ответственных за возникновение нозокомиальных инфекций [2].

По результатам выполненного исследования было выявлено, что в этиологической структуре энтеробактерий лидирующее положение занимает *K. pneumoniae* – 43,06% (95% ДИ: 41,81-44,31%), что соответствует данным, полученным другими авторами [5]. Однако некоторые источники свидетельствуют в пользу широкого распространения *E. coli* и главенствующей роли этого микроорганизма, что реализуется преимущественно за счет того, что *E. coli* выступает возбудителем различных типов инфекции мочевыводящих путей [6]. При этом, несмотря на тенденцию повышения доли *P. mirabilis* в качестве этиологического фактора нозокомиальных инфекций в отделениях урологического профиля [1], в проведенном нами исследовании относительное количество *P. mirabilis* среди энтеробактерий уменьшилось во временном аспекте, что может быть обусловлено включением лечебных учреждений различного медицинского направления. Такая динамика отмечается и для *S. marcescens*, но преимущественно за счёт оппортунистического характера инфекционного процесса.

Заключение

Значительный процент среди представителей энтеробактерий при нозокомиальных инфекциях в стационарах различного профиля на территории Российской Федерации занимают *K. pneumoniae* (43,06%) и *E. coli* (29,73%), что является исключительно важным фактом, ввиду сохраняющейся тенденции роста доли антибиотикорезистентных изолятов среди данных видов.

Литература (references)

1. Armbruster C., Mobley H., Pearson M. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection // *EcoSal Plus*. – 2018. – V.8, N1. – ESP-0009-2017.
2. Davin-Regli A., Pages J. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment // *Frontiers in Microbiology*. – 2015. – V.6. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00392>
3. Exner M., Bhattacharya S., Christiansen B. et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? // *GMS Hygiene and Infection Control*. – 2017. – V.12. – P. Doc05.
4. Khan H., Baig F., Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. – 2017. – V.7, N5. – P. 478-482.
5. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2017. – V.41, N3. – P. 252-275.
6. Peleg A., Hooper D. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362, N19. – P. 1804-1813.
7. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – V.18, N3 – P. 318-327.
8. Wellington E., Boxall A., Cross P. et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – V.2, N1. – P. 155-165.

Информация об авторах

Виноградова Алина Геннадьевна – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Кузьменков Алексей Юрьевич – аспирант кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru