

УДК 579.22:579.8:615.331

**ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ
ENTEROBACTERALES И *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* К ЦЕФТАЗИДИМУ-
АВИБАКТАМУ В ОТДЕЛЕНИЯХ ВЗРОСЛОЙ
РЕАНИМАЦИИ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
БОЛЬНИЦЫ № 2 КРАСНОДАРА**

Шумливая Марина Олеговна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Варибрус Екатерина Владимировна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

В статье представлены результаты оценки чувстви-
тельности клинических изолятов *Enterobacterales* и
Pseudomonas aeruginosa к цефтазидиму-авибактаму
в отделениях взрослой реанимации Краевой клини-
ческой больницы № 2.

Ключевые слова: МИКРООРГАНИЗМЫ,
АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ,
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ,
ЦЕФТАЗИДИМ-АВИБАКТАМ

UDC 579.22:579.8:615.33

**SENSITIVITY ASSESSMENT
OF CLINICAL ISOLATES
OF *ENTEROBACTERALES* AND
PSEUDOMONAS AERUGINOSA TO
CEFTAZIDIM-AVIBACTAM IN
THE DEPARTMENTS OF ADULT ICU
OF THE REGIONAL CLINICAL HOSPITAL
No. 2 OF KRASNODAR**

Shumlivaya Marina Olegovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Varibrus Ekaterina Vladimirovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

The article presents the results of assessment of the
sensitivity of clinical isolates of *Enterobacterales*
and *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime avi-
bactam in the adult intensive care units of the Re-
gional Clinical Hospital No. 2.

Key words: MICROORGANISMS,
ANTIBIOTIC SENSITIVITY,
ANTIBIOTIC RESISTANCE,
CEFTAZIDIM-AVIBACTAM

Введение

Цефтазидим-авибактам – это новый комбинированный антибиотик, предназначенный для госпитального применения. Цефалоспорин третьего поколения цефтазидим обладает активностью в отношении *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa*. Авибактам – новый ингибитор бета-лактамаз, первый представитель класса диазабициклооктанов, который эффективно защищает цефтазидим от расщепления различными сериновыми бета-лактамазами молекулярных классов А, С и D, включая AmpC-цефалоспориказы, бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы.

Однако авибактам не обладает ингибирующей активностью в отношении металло-бета-лактамаз (MBL). Продукция этих ферментов является основной причиной сохранения устойчивости к цефтазидиму-авибактаму. Данные о локальной распространенности MBL непосредственно подтверждают возможность эмпирического использования этого препарата в качестве монотерапии.

Одной из актуальных проблем последних лет является стремительное возрастание распространенности карбапенемазопродуцирующих штаммов *Enterobacterales*, прежде всего *Klebsiella pneumoniae* – наиболее частого возбудителя нозокомиальных инфекций.

Цефтазидим-авибактам зарегистрирован и применяется в России с 2017 г., и в настоящее время он входит в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения». Однако до последнего времени «рутинное» определение чувствительности к этому препарату в микробиологических лабораториях лечебных учреждений считалось невозможным по причине отсутствия зарегистрированной в России диагностической продукции (дисков и панелей для определения минимальных подавляющих концентраций (МПК)). В рамках

исследования, проводимого НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск), микробиологической лаборатории ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) были предоставлены диски для определения чувствительности к цефтазидиму-авибактаму. Это позволило получить информацию об активности исследуемого препарата в отношении актуальных клинических изолятов *Enterobacterales* и *P. aeruginosa*.

В статье представлен пейзаж микроорганизмов, выделенных у взрослых пациентов реанимации, и проведен анализ результатов определения чувствительности к основным препаратам группы цефалоспоринов и карбапенемов, а также выявления продукции карбапенемаз, полученных непосредственно в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ).

Цель. На основании локальных данных *in vitro* оценить активность комбинации авибактама с цефтазидимом в отношении клинических изолятов *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов взрослой реанимации ККБ № 2 за период 2021–2022 гг.

Материал и методы

Выделение из клинического материала бактериальных изолятов, определение их видовой идентификации и чувствительности проводили в рамках «рутинных» диагностических исследований с использованием стандартных методов и процедур, принятых в лаборатории. В исследование включали все последовательные клинические изоляты, выделенные у реанимационных пациентов с клиническими и лабораторными признаками инфекции и относящиеся к порядку *Enterobacterales* или к виду *Pseudomonas aeruginosa*, независимо от профиля их резистентности к антимикробным препаратам (т. е. без предварительного отбора по чувствительности к антибиотикам).

Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму определяли с помощью диско-диффузионного метода в соответствии с действующими рекоменда-

циями EUCAST (версия 10,0 2020 г.) и клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2021 г.), разработанными межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Диски для определения чувствительности (цефтазидим-авибактам, 10–4 мкг, Mast Group, Великобритания) были предоставлены организаторами исследования. Считывание результатов тестирования диско-диффузионным методом проводили с использованием анализатора Adagio ViORad (Франция).

С декабря 2021 г., в связи с приобретением лабораторией автоматического анализатора Phoenix M50 (BD), чувствительность для некоторых изолятов устанавливали методом определения минимальной подавляющей концентрации антибиотика. Дополнительно регистрировали результаты оценки чувствительности к цефалоспорином III–IV поколения (цефтазидиму и цефепиму) и карбапенемам (имипенему, меропенему и эртапенему) при их наличии. Тестирование изолятов на наличие карбапенемаз проводили с использованием фенотипических методов (CIM-тест, eCIM-тест), молекулярно-генетических методов (CarbaR-тест с применением анализатора Gene Expert Cepheid USA), на основании сравнения МПК антибиотиков (панели NMIC 505 с автоматическим анализатором Phoenix M50 BD). Все процедуры постановки тестов на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам в лаборатории сопровождались регулярным внутренним контролем качества, предусмотренного действующими рекомендациями EUCAST.

Результаты

Отделения реанимации и интенсивной терапии – зона повышенного риска инфицирования, формирования и распространения антибиотикорезистентности в результате значительного селективного давления антибио-

тиков, ослабления физиологических барьеров пациентов, интенсивного перекрестного инфицирования.

В период пандемии COVID-19 (с 20.04.2020 по 01.04.2022) отделения стационара ККБ № 2 были перепрофилированы в инфекционный госпиталь. Среди пациентов реанимационных отделений инфекционного госпиталя основной нозологической формой в этот период была тяжёлая коронавирусная пневмония, осложненная бактериальными инфекциями. Всего в исследование было включено 950 проб биоматериала, полученных от пациентов реанимационных отделений инфекционного госпиталя. Соотношение проб по виду исследуемого биоматериала представлено в виде диаграммы на рисунке 1.

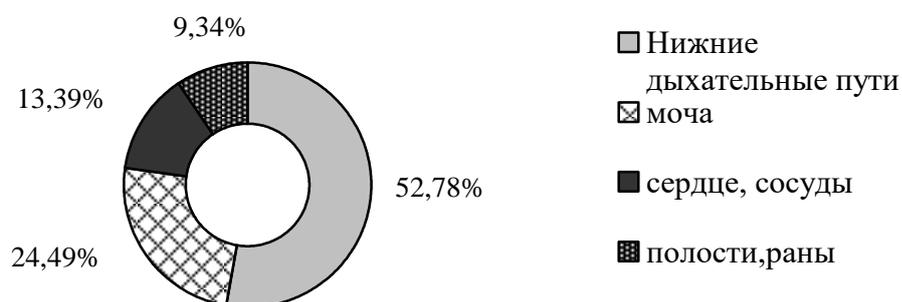


Рисунок 1 – Структура исследованных проб по виду биоматериала ($n = 950$)

Анализ данных диаграммы 1 показывает приоритет в исследовании нижних дыхательных путей у пациентов с коронавирусной пневмонией. В этой группе пациентов основным видом биоматериала для исследования являлся бронхоальвеолярный лаваж (85 %), а мокрота составляла 15 %.

За период 01.01.2021 – 01.04.2022 у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя всего было выделено 3905 культур микроорганизмов. Соотношение основных групп выделенных микроорганизмов представлено на рисунке 2.

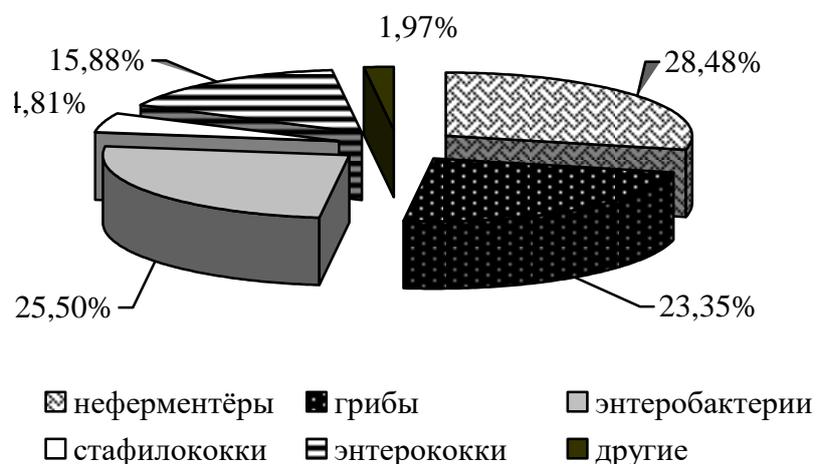


Рисунок 2 – Этиология нозокомиальных инфекций в отделениях взрослой реанимации пациентов инфекционного госпиталя ($n = 3905$)

Анализ представленных на диаграмме данных показывает приоритет грамотрицательных микроорганизмов в этиологии инфекций у пациентов реанимационных отделений инфекционного госпиталя (рисунок 2). Соотношение видов микроорганизмов в разных группах грамотрицательных бактерий представлено на рисунках 3–4.

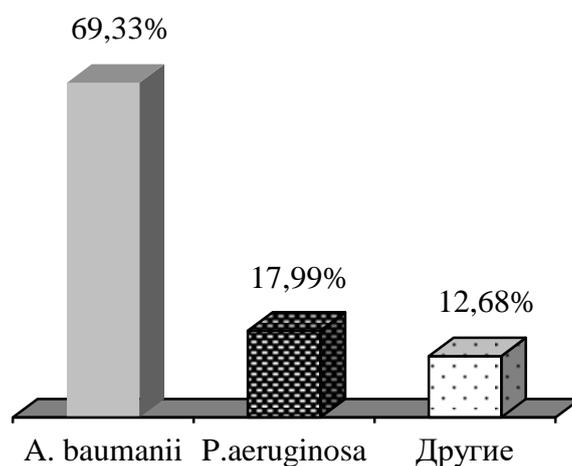


Рисунок 3 – Соотношение видов микроорганизмов в группе неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов в отделениях реанимации в 2021–2022 гг. ($n = 1112$)

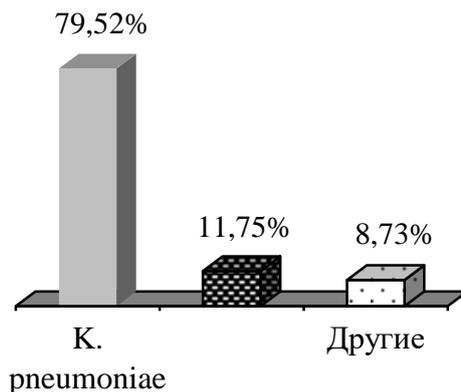


Рисунок 4 – Соотношение видов микроорганизмов в группе энтеробактерий в отделениях реанимации в 2021–2022 гг. ($n = 996$)

Таким образом, в отделениях реанимации по антибиотикорезистентности к цефтазидиму-авибактаму наибольший интерес представляют штаммы *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

В ходе исследования были получены данные по чувствительности к цефтазидиму-авибактаму 1188 изолятов, включая 887 (74,66 %) штаммов *K. pneumoniae*, 147 (12,37 %) штаммов *E. coli*, 98 (8,25 %) штаммов *P. aeruginosa*. Уровень чувствительности (%) к цефтазидиму-авибактаму и другим бета-лактамам данных видов микроорганизмов представлен на рисунках 5–7.

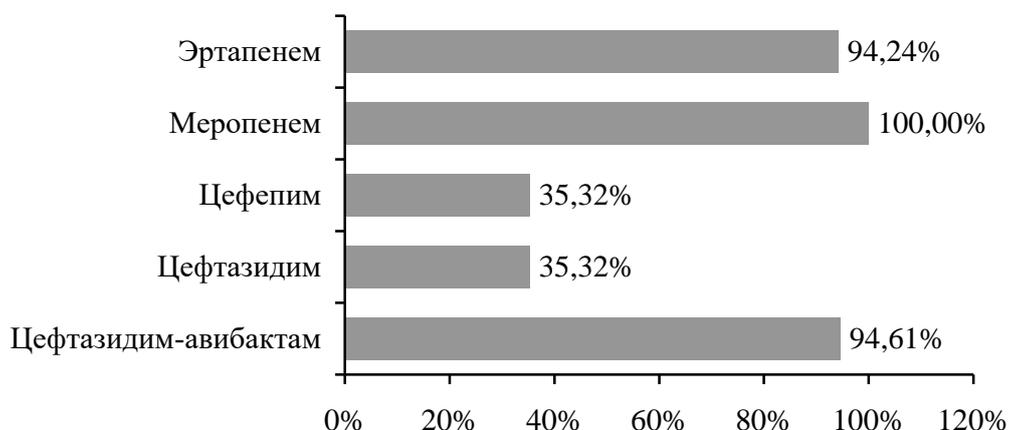


Рисунок 5 – Уровень чувствительности к цефтазидиму-авибактаму и другим бета-лактамам штаммов *E. coli*, выделенных у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 ($n = 147$)

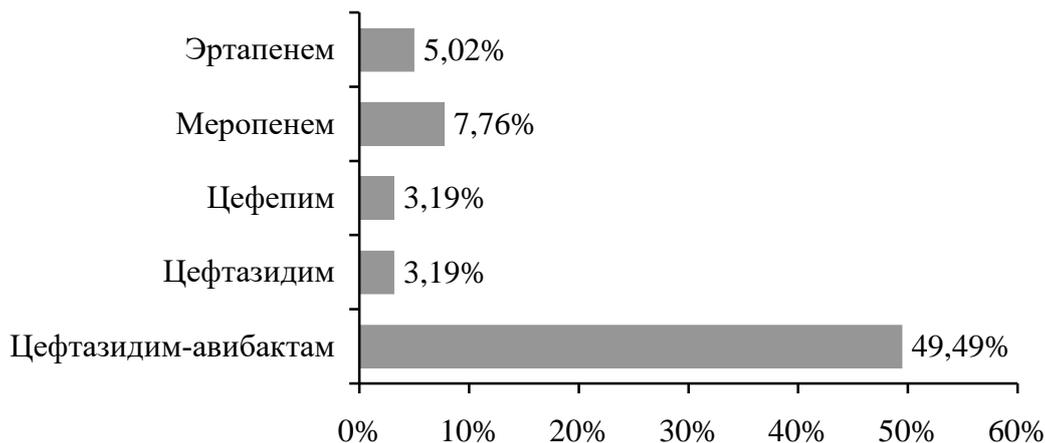


Рисунок 6 – Уровень чувствительности к цефтазидиму-авибактаму и другим бета-лактамым антибиотикам штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 ($n = 887$)

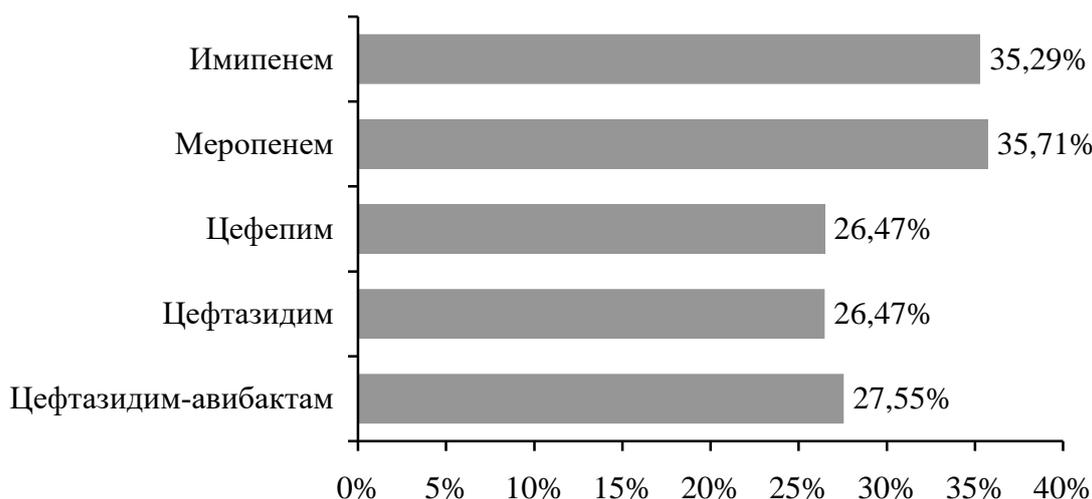


Рисунок 7 – Уровень чувствительности к цефтазидиму-авибактаму и другим бета-лактамым антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 ($n = 98$)

Анализ представленных на диаграммах данных показывает резкое снижение уровня чувствительности (менее 10 %) к карбапенемам и цефалоспорином у штаммов *K. pneumoniae*, при этом чувствительность к цефтазидиму-авибактаму сохранялась на уровне 50 % (рисунки 5–7). Штаммы *E. coli* имеют высокую (более 90 %) чувствительность как к цефтазидиму-авибактаму, так и карбапенемам и могут эффективно применяться в случае

устойчивости штаммов *E.coli* к цефалоспорином 3–4 поколения. При лечении инфекций, обусловленных штаммами *P.aeruginosa*, использование цефтазидима-авибактама не имеет преимуществ по сравнению с другими классами бета-лактамовых антибиотиков.

В лаборатории при выявлении продукции карбапенемаз в качестве основного используется фенотипический метод, предусматривающий постановку CIM-тестов, eCIM-тестов. При подтверждении продукции карбапенемаз в CIM-тесте, дифференциацию металло-бета-лактамаз с использованием eCIM-теста удавалось получить в 34,93 % случаев. С учетом специфичности этого теста на выявление карбапенемаз класса В, а также возможной продукции нескольких видов карбапенемаз одним штаммом микроорганизмов в 65 % случаев его использование не являлось информативным.

Более подробные материалы по дифференцировке карбапенемаз удавалось получить на основании сравнения МПК антибиотиков с использованием панелей NMIC 505 автоматического анализатора Phoenix M50 BD. Этот метод ограничен возможностью идентифицировать вид карбапенемаз в случае выработки одним штаммом микроорганизмов нескольких их видов.

Наиболее точные результаты исследования удавалось получить при использовании молекулярно-генетического метода выявления карбапенемаз с применением CarbaR-тестов на анализаторе Gene Expert Cepheid USA. Этот метод позволяет провести дифференцировку карбапенемаз независимо от их количества и видов, вырабатываемых микроорганизмом. Результаты анализа продукции карбапенемаз грамотрицательными микроорганизмами представлены на рисунках 8–10.

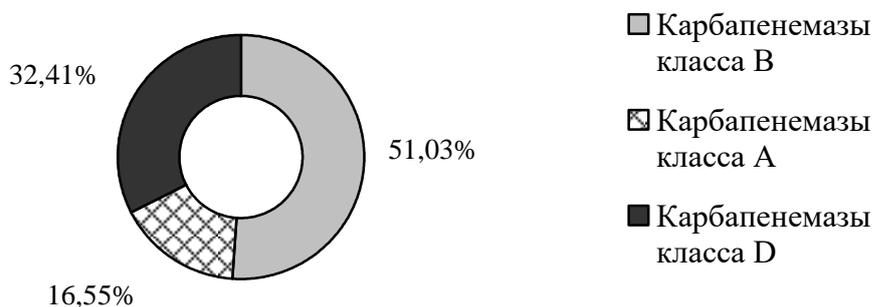


Рисунок 8 – Уровень продукции разных классов карбапенемаз грамотрицательными микроорганизмами, выделенными у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 ($n = 690$)

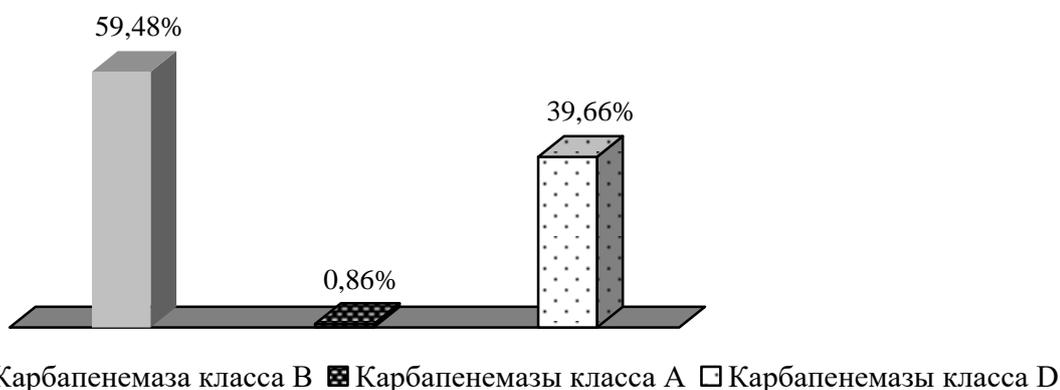


Рисунок 9 – Уровень продукции разных классов карбапенемаз энтеробактериями, выделенными у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 ($n = 450$)



Рисунок 10 – Уровень продукции разных классов карбапенемаз штаммами *P. aeruginosa*, выделенными у реанимационных пациентов инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 ($n = 87$)

Анализ представленных на рисунках 8–10 данных подтверждает приоритет карбапенемаз классов В, D у энтеробактерий и класса А у штаммов *P. aeruginosa*.

Заключение

В этиологической структуре инфекционных осложнений у пациентов отделений реанимации инфекционного госпиталя за период 01.01.2021 – 01.04.2022 преобладают грамотрицательные микроорганизмы. В группе энтеробактерий лидирующее место (79,8 %) занимает *K. pneumonia*, которая является одним из самых проблемных микроорганизмов с точки зрения антибиотикорезистентности. Уровень чувствительности к разным классам бета-лактамов антибиотиков у *K. pneumonia* не превышает 10 %. Уровень чувствительности к цефтазидиму-авибактаму у штаммов *K. pneumonia* составляет 49,49 %, что свидетельствует о преимуществе в использовании этого препарата в лечении клебсиеллезной инфекции у реанимационных пациентов в качестве монотерапии.

Основной причиной устойчивости к цефтазидиму-авибактаму является продукция карбапенемаз класса В, в отношении которых авибактам не обладает ингибирующей активностью. С учетом того, что частота продукции карбапенемаз класса В у энтеробактерий составляет 59,48 %, этот препарат в качестве эмпирической антимикробной монотерапии следует применять с осторожностью. Необходимо лабораторное подтверждение результатов определения чувствительности к цефтазидиму-авибактаму до использования его в виде монотерапии.

Для других энтеробактерий уровень чувствительности к цефтазидиму-авибактаму, наряду с карбапенемами, превышает 90 %, что подтверждает возможность его использования как альтернативы при устойчивости микроорганизмов к цефалоспорином 3–4 поколения в виде антимикробной монотерапии.

В отношении штаммов *P. aeruginosa* цефтазидим-авибактам не обладает преимуществами по сравнению с другими бета-лактамыми антибиотиками и может применяться в лечении синегнойной инфекции только после получения микробиологического заключения об эффективности этого препарата *in vitro*.

Список литературы

1. Оценка чувствительности клинических изолятов *Enterobacteriales* и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий) / М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Скленова, И. В. Трушин, А. Ю. Кузьменков, А. А. Мартинович, Е. А. Шек, Э. Р. Шайдуллина, А. А. Авраменко, А. Г. Виноградова, Н. В. Иванчик, М. В. Сухорукова, А. В. Романов, А. В. Микотина, И. С. Азизов, А. В. Дехнич, Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 3.
2. МАКМАХ Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021) : рекомендации.
3. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 10.0, 2020.
4. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год : распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р.
5. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections // Clin Infect Dis. – 2019; 69(7):S565-S575. DOI: 10.1093/cid/ciz830.
6. Yahav D., Giske C. G., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V. H., Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations // Clin. Microbiol. Rev. – 2020; 34(1):e0011520. DOI: 10.1128/CMR.00115-20.