

Pseudomonas aeruginosa в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов

Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Елена Юрьевна Склеенова
Эл. почта: Elena.Skleenova@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, CC235, CC654.

Pseudomonas aeruginosa входит в группу шести самых проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов («ESKAPE»), а также в группу микроорганизмов важнейшей приоритетности для разработки новых антибиотиков. По состоянию на 2015 г., синегнойная палочка являлась вторым по частоте нозокомиальным патогеном на территории РФ (18,2% от всех нозокомиальных изолятов). В 2015 г. в РФ частота устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам составила: амикацин – 45,2%, имипенем – 51,5%, меропенем – 53,3%, колистин – 2,2%, пиперациллин/тазобактам – 61,4%, цефтазидим – 56,8%, ципрофлоксацин – 61,2%. Большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов в популяции *P. aeruginosa* в России относятся к двум доминирующим эпидемическим клонам «высокого риска» – CC235 и CC654, которые ассоциированы с множественной и экстремальной устойчивостью к антимикробным препаратам.

Pseudomonas aeruginosa: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals

Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A., Edelstein M.V., Kozlov R.S., Dekhnic A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Elena Yu. Skleenova
E-mail: Elena.Skleenova@antibiotic.ru

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, carbapenemases, CC235, CC654.

Pseudomonas aeruginosa is recognized as one of the six most important pathogens in terms of antimicrobial resistance («ESKAPE» pathogens), and included by WHO in the group of microorganisms for which the need for development of new antimicrobial agents is crucial. In 2015, *P. aeruginosa* was the second (after *Klebsiella* spp.) most common nosocomial bacterial pathogen in Russia with the following resistance rates: amikacin – 45.2%, imipenem – 51.5%, meropenem – 53.3%, colistin – 2.2%, piperacillin/tazobactam – 61.4%, ceftazidime – 56.8%, ciprofloxacin – 61.2%. The majority of carbapenemase-producing isolates in Russia belong to the two epidemic lineages – CC235 and CC654.

Свое «восхождение» в качестве значимого нозокомиального патогена *Pseudomonas aeruginosa* начала в 60–70-е годы двадцатого века, к началу XXI века выйдя на позиции одного из лидеров в структуре инфекций различных типов и локализации, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Синегнойная палочка входит в группу лидирующих бактерий-оппортунистов, объединенных термином «ESKAPE», и включающих шесть самых проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов для лечебных учреждений развитых стран [1].

Поскольку адекватной официальной системы регистрации нозокомиальных инфекций (синоним ИСМП) в РФ нет, в данной статье мы будем опираться на результаты исследований и программы мониторинга антибиотикорезистентности, проведенных НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного университета (НИИАХ) совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

P. aeruginosa в структуре нозокомиальных инфекций в РФ

P. aeruginosa стабильно занимает лидирующие позиции среди возбудителей нозокомиальных инфекций в РФ (Рисунок 1). Доля изолятов *P. aeruginosa* среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций, выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2015 г., составила 18,2%. В аналогичных исследованиях, проведенных в РФ ранее, данный показатель составлял 23,0% в 2002-2004 гг., 26,3% в 2006-2007 гг., 20,2% в 2011-12 гг. и 19% в 2013-2014 гг. [2-6]. К сожалению, в более ранний период времени оценить значение *P. aeruginosa* в структуре нозокомиальных инфекций в РФ сложно ввиду дизайна проводившихся в то время исследований.

Таким образом, за последние 15 лет отмечалось плавное снижение доли синегнойной палочки в структуре нозокомиальных инфекций в РФ, в основном за счет относительного роста роли сначала *Acinetobacter* spp., а затем представителей порядка Enterobacterales (в первую

очередь *Klebsiella pneumoniae*). Также, по-видимому, на долю *P. aeruginosa* в структуре инфекций оказало влияние изменение распространенности различных генетических линий данного возбудителя, о чем более подробно будет сказано ниже. Тем не менее, если ежегодное предполагаемое число ИСМП в РФ составляет 2-2,5 млн. случаев, то число случаев ИСМП, при которых из клинического материала выделяется *P. aeruginosa*, составляет, как минимум, 350 тыс. случаев в год.

При анализе наиболее типичной локализации инфекций, вызываемых *P. aeruginosa* в РФ, большая часть штаммов была получена при нозокомиальных пневмониях, в структуре возбудителей которых данный микроорганизм в 2015 г. встречался в 23,8% (Рисунок 2). Синегнойная палочка является также частым возбудителем нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей (21,4% в 2015 г.). При нозокомиальных интраабдоминальных инфекциях, инфекциях мочевых путей и инфекциях кровотока *P. aeruginosa* в 2015 г. в стационарах РФ выделялась в 14,3%, 9,8% и 4,4% случаев, соответственно (Рисунок 2).

Стоит отметить ограничения исследований, послуживших источником вышеуказанных данных. Как отмечалось выше, в динамике судить о глобальной роли отдельных возбудителей нозокомиальных инфекций в РФ мы можем только на основании исследований и программы мониторинга антибиотикорезистентности НИИАХ и МАКМАХ. В этих проектах первичным объектом исследования является штамм микроорганизма, а не случай инфекции. Учитывая типичную для нашей страны практику, когда часто клинический материал для микробиологического исследования забирается в основном у наиболее «проблемных» пациентов, вероятно некоторое искажение реальной картины, связанное с данным феноменом «пре-селекции» на уровне лечебных учреждений. Другим моментом яв-

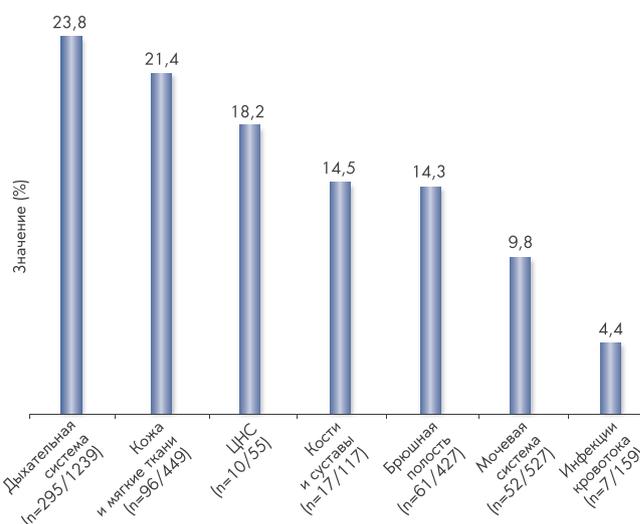


Рисунок 2. Доля *P. aeruginosa* в этиологии нозокомиальных инфекций различной локализации в РФ (2015 г.)*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

ляется участие в программе мониторинга антибиотикорезистентности в основном крупных многопрофильных стационаров. То есть, вполне вероятно, что полученные таким образом данные не отражают реальную ситуацию в центральных районных больницах с одной стороны и в высокоспециализированных ЛПУ, с другой.

Основные механизмы устойчивости к антибиотикам *P. aeruginosa*

Восемь групп антибиотиков обладают природной активностью в отношении *P. aeruginosa* и применяются для терапии вызванных ею инфекций: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин), карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим, цефтолозан/тазобактам), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), монобактамы (азтреонам), полимиксины (полимиксин В, колистин) и фосфомицин.

P. aeruginosa характеризуется наличием механизмов природной устойчивости к целому ряду препаратов, включающих аминопенициллины, большинство цефалоспоринов, тетрациклины/глицилциклины, эртапенем. Кроме того, важной особенностью данного микроорганизма является быстрое формирование устойчивости ко многим другим антибактериальным препаратам.

Для *P. aeruginosa* характерны различные механизмы устойчивости к β-лактамам – снижение проницаемости клеточной стенки для антибиотиков (снижение экспрессии или модификация поринового белка OprD), активное выведение антибиотика из клетки (активация систем эффлюкса), продукция отдельных сериновых β-лактамаз, обладающих карбапенемазной активностью (Таблица 1). Однако наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение на настоящий момент имеет продукция при-

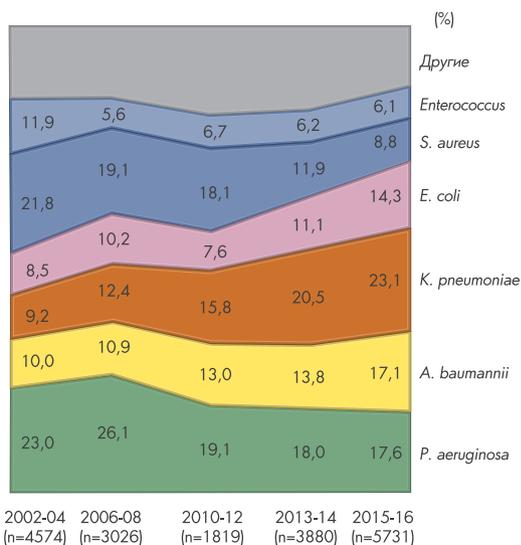


Рисунок 1. Изменение доли (%) основных бактериальных возбудителей в этиологии нозокомиальных инфекций в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

Таблица 1. Механизмы устойчивости *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам

Механизм резистентности	Антибиотики, к которым нарушается чувствительность	Комментарии
Природная резистентность		
Базовый уровень экспрессии эффлюксных систем	Цефотаксим, цефтриаксон, эртапенем, хлорамфеникол, тетрациклины, тигециклин, эрвациклин	Более 10 известных трехкомпонентных систем эффлюкса, осуществляющих активный транспорт антибиотиков из клетки.
Индукцибельная продукция хромосомной цефалоспорины (AmpC)	Аминопенициллины ± ингибиторы β-лактамаз класса А, цефалоспорины I	Гидролиз лабильных β-лактамов, индуцирующих AmpC.
Базовый уровень экспрессии фосфотрансферазы APH(3')-IIb	Канамицин, неомицин	Модификация аминогликозидов
Вторичная резистентность, связанная с мутациями		
Активация систем эффлюкса (MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN и др.)	Пиперациллин, цефепим, меропенем, до-риперем, цiproфлоксацин, левофлоксацин, тобрамицин и др.	Мутации регуляторных генов (<i>mexR</i> , <i>mexS</i> , <i>mexT</i> , <i>mexZ</i> , <i>nfxB</i> и др.). Селективный транспорт различных антибиотиков из клетки.
Гиперпродукция (дерепрессия) AmpC	Пиперациллин ± тазобактам, тикарциллин ± клавуланат, цефтазидим	Мутации регуляторных генов (<i>ampD</i> , <i>ampR</i> , <i>dacB</i>). Гидролиз лабильных β-лактамов.
Мутации в генах топоизомераз II и IV (<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>parE</i>)	Фторхинолоны	Изменение мишени, нарушение связывания.
Модификация, утрата или снижение экспрессии порина OprD	Имипенем	Мутации <i>oprD</i> и регуляторных генов (<i>mexT</i> , <i>czcR</i> и др.). Снижение проницаемости наружной мембраны.
Модификация ЛПС	Аминогликозиды, полимиксины	Мутации регуляторных генов (<i>pmrA</i> , <i>pmrH</i> , <i>phoP</i> , <i>parR</i> , <i>cprR</i> , <i>cprH</i> , <i>arnB</i>). Индукция <i>arn</i> оперона двухкомпонентными системами (PhoPQ, PmrAB, ParRS).
Вторичная резистентность, связанная с приобретением наиболее важных β-лактамаз		
Пенициллиназы класса D (OXA-1, OXA-2 и др.)	Пиперациллин ± тазобактам, тикарциллин ± клавуланат	Гидролиз лабильных β-лактамов.
β-Лактамазы расширенного спектра (ESBL) класса А (GES, PER, VEB, BEL, CTX-M и др.)	Цефтазидим, цефепим, азтреонам	Гидролиз лабильных β-лактамов.
β-Лактамазы расширенного спектра (ESBL) класса D (ESBL производные OXA-10 (PSE-2) и OXA-2)	Цефтазидим, цефепим, азтреонам	Гидролиз лабильных β-лактамов.
Металло-β-лактамазы (MBL), карбапенемазы класса В (VIM, IMP, SPM, GIM и др.)	Все β-лактамы, кроме азтреонама	Гидролиз лабильных β-лактамов.
Карбапенемазы класса А (GES-2, GES-5, KPC и др.)	Все β-лактамы	Гидролиз лабильных β-лактамов.
Карбапенемазы класса D (OXA-24/40; OXA-198)	Пиперациллин ± тазобактам, тикарциллин ± клавуланат, карбапенемы	Гидролиз лабильных β-лактамов.

обретенных металло-β-лактамаз (MBL), гидролизующих практически все доступные в настоящее время β-лактамы, за исключением азтреонама (к азтреонаму такие штаммы также могут быть устойчивы за счет продукции β-лактамаз других классов). Большое разнообразие природных и приобретенных механизмов устойчивости к антибиотикам нередко сопряжено с фенотипом экстремальной антибиотикорезистентности (XDR).

Факторы риска инфицирования *P. aeruginosa* в РФ

Достаточно масштабных исследований, направленных непосредственно на изучение факторов риска синегнойных инфекций, в РФ не проводилось. Кроме того, как уже отмечалось выше, отсутствие адекватной системы регистрации ИСМП не позволяет провести исследования по оценке факторов риска.

По-видимому, единственной публикацией, описывающей факторы риска инфекций, вызванных *P. aeruginosa*

в РФ, является работа, основной целью которой была оценка эпидемиологии антибиотикорезистентности этого микроорганизма в 2002-2010 гг. [9]. При этом наибольший интерес вызывают не столько описанные факторы риска развития инфекций, вызванных синегнойной палочкой, сколько факторы риска инфицирования штаммами *P. aeruginosa*, продуцирующими металло-β-лактамазами (MBL). Так, вероятность выделения MBL-позитивных изолятов была достоверно выше при инфекциях кожи/мягких тканей и костей/суставов, в то время как при респираторных инфекциях и инфекциях мочевых путей достоверно выше была вероятность выделения MBL-негативных изолятов (Таблица 2). Искусственная вентиляция легких, наличие катетеров и иммуносупрессия достоверно повышали вероятность выделения MBL-негативных изолятов, в то время как наличие сахарного диабета и предшествующая антибиотикотерапия (особенно использование карбапенемов и ингибиторозащитных пенициллинов), повышали вероятность выделения MBL-позитивных изолятов (Таблица 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *P. aeruginosa* в РФ (2002-2010 гг.) [9]

	Все штаммы	MBL(-) штаммы	MBL(+) штаммы	p
Локализация инфекции				
Органы дыхания	1204 (43,5%)	1033 (50,0%)	171 (24,5%)	<0,0001
Кровоток	91 (3,3%)	74 (3,6%)	17 (2,4%)	0,15
Кожа и мягкие ткани	720 (26,0%)	393 (19,0%)	327 (46,9%)	<0,0001
Брюшная полость	338 (12,2%)	246 (11,9%)	92 (13,2%)	0,51
Мочевые пути	321 (11,6%)	264 (12,8%)	57 (8,2%)	0,0011
Кости и суставы	58 (2,1%)	32 (1,5%)	26 (3,7%)	0,0005
ЦНС	33 (1,2%)	26 (1,3%)	7 (1,0%)	0,59
Возраст				
Средний возраст	41,2 (23-56)	38,9 (19-23)	47,2 (24-66)	<0,0001
≤1 месяц	153 (6,7%)	149 (8,3%)	4 (0,9%)	<0,0001
> 1 месяц – 1 год	84 (3,7%)	77 (4,3%)	7 (1,5%)	0,0050
> 1 год – 12 лет	125 (5,5%)	114 (6,3%)	11 (2,4%)	0,0009
> 12 лет – 65 лет	1506 (66,3%)	1157 (64,1%)	349 (75,1%)	<0,0001
> 65 лет	403 (17,7%)	309 (17,1%)	94 (20,2%)	0,12
Пол				
Мужской	1577 (68,6%)	1253 (68,6%)	324 (68,8%)	0,93
Женский	721 (31,4%)	574 (31,4%)	147 (31,2%)	0,93
Сопутствующие заболевания и факторы риска				
Иммуносупрессия	299 (14,1%)	253 (15,1%)	46 (10,3%)	0,0109
Сахарный диабет	167 (7,7%)	121 (7,0%)	46 (10,3%)	0,0217
Нейтропения	19 (0,9%)	15 (0,9%)	4 (0,9%)	0,97
Искусственная вентиляция легких	1155 (55,2%)	996 (60,3%)	159 (36,2%)	<0,0001
Сосудистый катетер	1482 (70,1%)	1262 (74,9%)	220 (51,3%)	<0,0001
Мочевой катетер	1174 (56,5%)	984 (59,6%)	190 (44,6%)	<0,0001
Предшествующая антибактериальная терапия				
В стационаре до выделения возбудителя инфекции	550 (88,9%)	448 (90,7%)	102 (81,6%)	0,0390
Пенициллины	60 (9,7%)	43 (8,7%)	17 (13,6%)	0,10
Ингибиторозащищенные пенициллины	64 (10,3%)	38 (7,7%)	26 (20,8%)	<0,0001
Цефалоспорины I-II	70 (11,3%)	56 (11,3%)	14 (11,2%)	0,97
Цефалоспорины III-IV	257 (41,5%)	198 (40,1%)	59 (47,2%)	0,15
Карбапенемы	80 (12,9%)	45 (9,1%)	35 (28,0%)	<0,0001
Аминогликозиды	252 (40,7%)	207 (41,9%)	45 (36,0%)	0,23
Фторхинолоны	104 (16,8%)	80 (16,2%)	24 (19,2%)	0,42
Ко-тримоксазол	5 (0,8%)	5 (1,0%)	0 (0,0%)	0,26
Макролиды или линкозамиды	25 (4,0%)	22 (4,5%)	3 (2,4%)	0,30
Гликопептиды	56 (9,0%)	30 (6,1%)	26 (20,8%)	<0,0001
Метронидазол	95 (15,3%)	68 (13,8%)	27 (21,6%)	0,0299
Другие антибиотики	15 (2,4%)	7 (1,4%)	8 (6,4%)	0,0120
Исходы				
Улучшение или выздоровление	нд	нд	55 (71,4%)	–
Общий показатель смертности	нд	нд	22 (28,6%)	–

нд – нет данных.

Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa* в РФ и ее динамика

Оценивая состояние антибиотикорезистентности в динамике, необходимо обратить внимание на изменения в репортировании данных по чувствительности. Ранее категории резистентности («R») и умеренной (или промежуточной) резистентности («I») в публикациях часто объединяли

в категорию «нечувствительных» изолятов. В 2018 году Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) изменил определение «промежуточной» категории. Согласно новому определению данная категория рассматривается как «чувствительность при увеличенной экспозиции препарата» (Susceptible, increased exposure). То есть считается, что при оптимизации режима дозирования препарата (увели-

чение дозы, продленная инфузия, увеличение кратности введения) высока вероятность достижения клинического успеха терапии инфекции, вызванной штаммом данной категории чувствительности. Таким образом, объединение категорий при репортировании результатов более не является приемлемым. В этой связи ранее опубликованные данные могут несколько отличаться от цифр в настоящей статье.

По результатам многоцентрового исследования чувствительности к антимикробным препаратам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в России в 2015 г. частота устойчивости к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму составила 67,6% и 61,4%, соответственно. Около половины изолятов были резистентны к антисинегнойным цефалоспорином: цефтазидиму (56,8%) и цефепиму (50,2%). К азтреонаму проявляли устойчивость 37,5% изолятов, тогда как 61,8% оказались в категории – чувствительные при увеличенной экспозиции препарата. [Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)].

Доля карбапенем-устойчивых штаммов *P. aeruginosa* в 2015 г. оставалась существенной и мало отличалась от предыдущих периодов мониторинга (Рисунок 3). В сравнении с периодом 2013-2014 гг. (65,7%) в 2015 году доля изолятов резистентных к имипенему составила 51,5%; доля изолятов устойчивых к меропенему составила 53,3% в сравнении с 40,9% в 2013-2014 гг. [Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)].

Среди не-β-лактамов антимикробных препаратов устойчивость *in vitro* реже всего наблюдалась к полимиксином: доля резистентных изолятов к колистину составила 2,2%. Значения МПК фосфомицина превышали уровень эпидемиологической точки и отсечения для штаммов «дикого типа» (ЕСОFF 128 мг/л) у 20,8% изолятов. Резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к аминогликозидам составила: 45,2%, 50,6% и 53,5% для амикацина, тобрамицина и гентамицина, соответственно. К хинолонам (ципрофлоксацину) резистентными были 61,2% изолятов.

Сочетанная устойчивость к цефтазидиму, гентами-

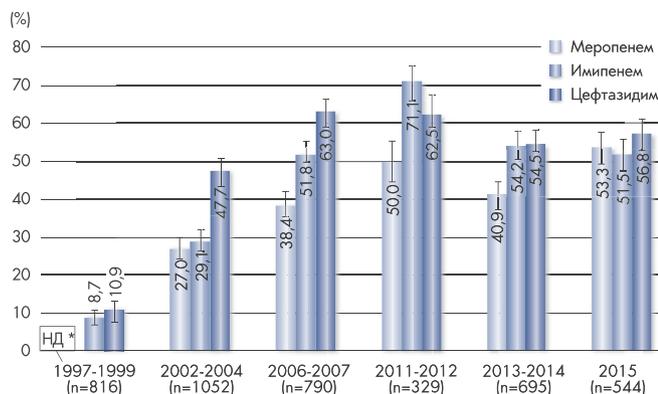


Рисунок 3. Динамика устойчивости (% резистентных изолятов) к карбапенемам и цефтазидиму у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

цину и ципрофлоксацину (что можно рассматривать как фенотип MDR [7]) наблюдалась у 41,2% штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2015 г. (<http://amrmap.ru/?id=rflEv34M825M816>). Устойчивость ко всем препаратам за исключением колистина (фенотип XDR) была выявлена у 12,0% штаммов (<http://amrmap.ru/?id=8Fxdf33nS24nS16>). Кроме того, шесть штаммов (1,1%) проявляли резистентность ко всем антисинегнойным препаратам (фенотип PDR) (<http://amrmap.ru/?id=bzmK918Fg22Fg16>).

Данные по динамике устойчивости к основным антибактериальным препаратам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ, полученные в ходе многоцентровых исследований антибиотикорезистентности за период с 1997 г. по 2015 г., представлены на Рисунке 4 [4-6, 8]. Стремительное увеличение числа нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ, устойчивых к ципрофлоксацину и амикацину, наблюдавшееся до 2006-2007 гг., сменяется некоторым снижением до 2013-14 гг., после чего переходит на плато, которое сохраняется до настоящего момента. Такая динамика порождает ряд важных вопросов: в чем причины такого изменения распространенности антибиотикорезистентности и стоит ли ожидать значимого роста устойчивости в ближайшие годы?

Устойчивость к карбапенемам, связанная с продукцией приобретенных карбапенемаз вызывает наибольшее беспокойство. С 1997 по 2015 гг. подавляющее большинство штаммов (96,4%) были устойчивы к карбапенемам за счет продукции металло-β-лактамаз VIM типа, тогда как продуценты карбапенемаз других групп встречались реже: GES-5-подобные – 3,0%, IMP – 0,5%. У одного штамма (0,01%) была выявлена копродукция карбапенемаз VIM и GES-5.

Снижение доли MBL-продуцирующих штаммов до 21,4% в 2013-2014 гг., в 2015 году приобрело обратный характер (Рисунок 5) – MBL-позитивными были 29,2% изолятов ($p < 0,0001$), при этом значимые различия наблюдались только в группе VIM-карбапенемаз.

География распространенности карбапенемазопродуцирующих штаммов *P. aeruginosa* за период 1997-2015 гг. представлена на Рисунке 6. Штаммы-продуценты метал-

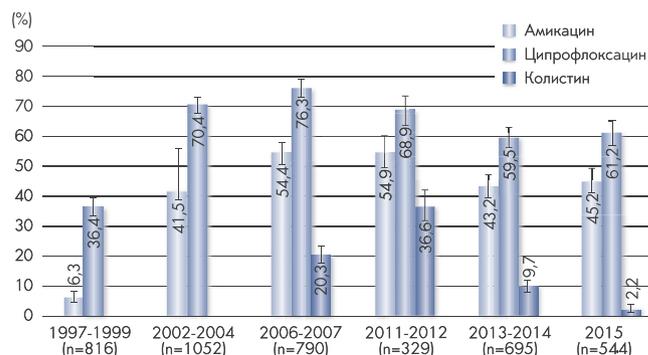


Рисунок 4. Динамика устойчивости (% резистентных изолятов) к амикацину, ципрофлоксацину и колистину у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

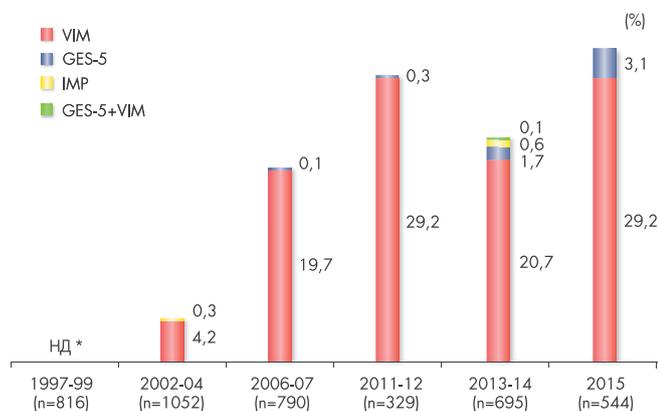


Рисунок 5. Динамика выявления карбапенемаз у нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* в РФ*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

ло-β-лактамаз VIM типа распространены повсеместно и выявлены в 43 городах России. Другие представители металло-β-лактамаз в популяции *P. aeruginosa* в РФ встречались значительно реже: IMP – в Москве, Санкт-Петербурге, Томске и Улан-Удэ, тогда как NDM – только у одного штамма из Москвы. Продукенты GES-5-подобных карбапенемаз выявлены в 16 городах. Комбинация GES-5 и VIM карбапенемаз обнаружена у двух штаммов *P. aeruginosa* из Новосибирска и Тюмени. Ожидаемо, наибольшее разнообразие детерминант резистентности наблюдается в крупнейших городах России – Москве и Санкт-Петербурге.

Интересно отметить, что к азтреонаму – единственному β-лактамному антибиотику, не разрушающемуся MBL, были устойчивы 27,0% MBL-продуцентов, а 72,3% были чувствительны при увеличенной экспозиции препарата. Все продуценты MBL, за исключением единичных изолятов, проявляли устойчивость ко всем антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам, но во всех случаях были чувствительны к колистину.

Глобальная популяция *P. aeruginosa* неоднородна и состоит из большого числа разнообразных генотипов, среди которых на основании данных мультилокусного секвенирования типирования (МЛСТ) выделяют несколько эпидемических «клонов высокого риска»: CC235, CC111, CC175 и CC654. Штаммы *P. aeruginosa*, относящиеся к этим группам, чаще характеризуются фенотипом множественной и экстремальной устойчивости вследствие приобретения разнообразных генов антибиотикорезистентности, в том числе генов металло-β-лактамаз (MBL) [9-11]. На протяжении последних полутора десятилетий на территории России увеличение числа MBL-продуцирующих штаммов и их распространение было связано с эпидемическим распространением CC235 [8].

Данные молекулярно-генетического типирования популяции *P. aeruginosa* в России позволили установить достаточно ограниченное разнообразие генотипов карбапенемазопродуцирующих штаммов, которые согласно схеме мультилокусного секвенирования типирования (<https://pubmlst.org/paeruginosa/>, [12]) относились только к нескольким клональным комплексам: CC235, CC654, CC111, CC244, CC313. Доминирующая роль принадлежала штаммам двух генетических линий CC235

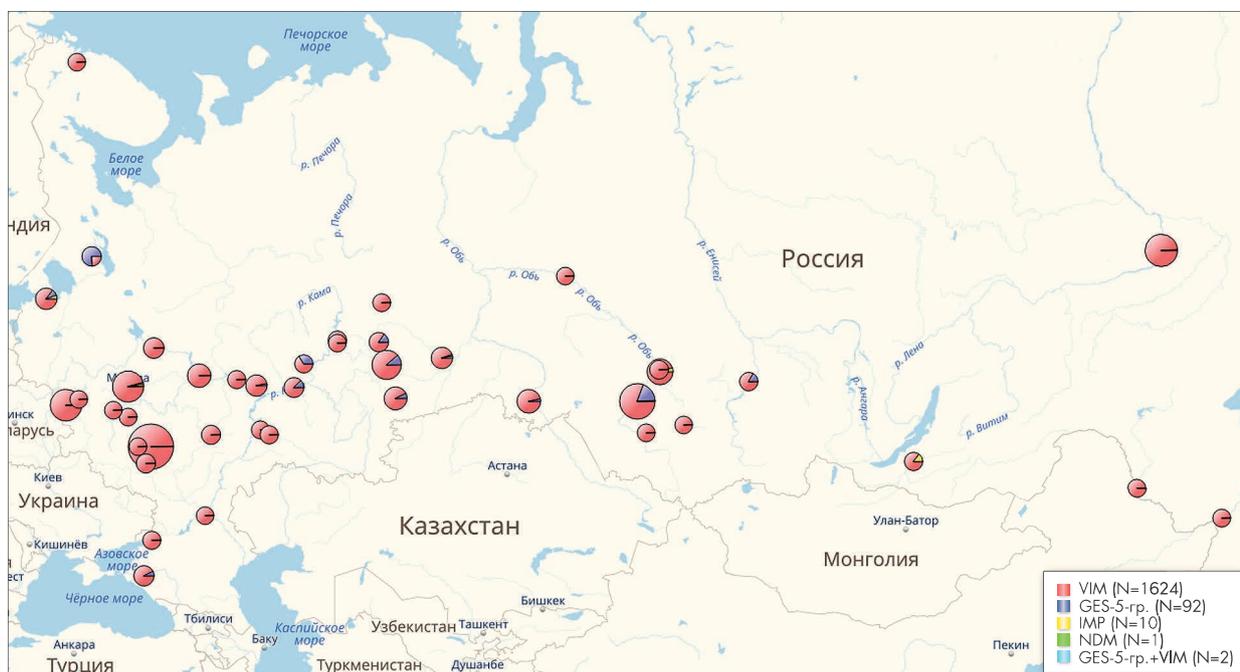


Рисунок 6. Географическое распространение штаммов *P. aeruginosa*, несущих гены приобретенных карбапенемаз в России за 1997-2015 гг.*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

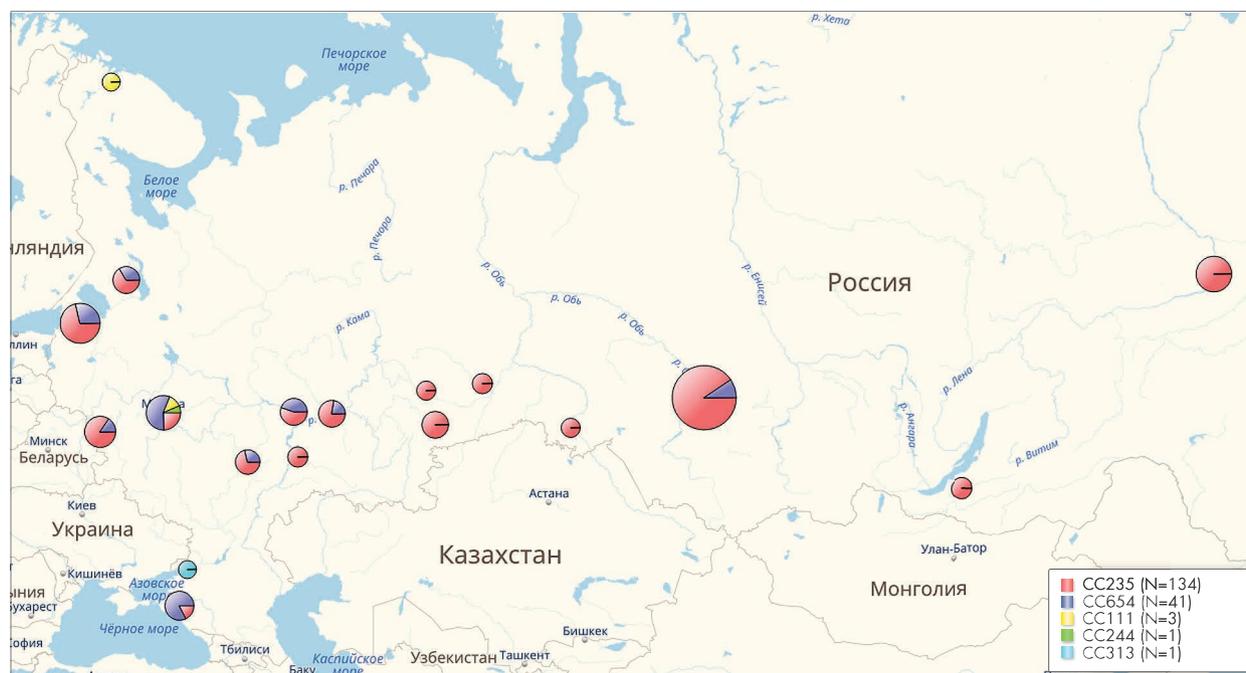


Рисунок 7. Географическое распространение карбапенемазопродуцирующих клонов *P. aeruginosa* в России за 2015 г.*

* Обобщенные данные Интернет-ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (www.map.antibiotic.ru)

(74,4%) и CC654 (22,8%). Интересно отметить, что MBL VIM-типа выявлялись у изолятов разных генотипов, тогда как GES-5-подобные карбапенемазы были обнаружены только у CC235.

Карбапенемазопродуцирующие штаммы этих клональных групп повсеместно распространены на территории всей страны: CC235 обнаружен в 16 городах, CC654 – в 9 городах (Рисунок 6 и 7). Наибольшее генотипическое разнообразие отмечено в Москве, где представлены карбапенемазопродуцирующие изоляты четырех генотипов.

Опираясь на данные ранее проведенных исследований [2-6, 8], наблюдавшееся ранее стремительное нарастание доли изолятов CC235 и его длительное доминирование среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в России к настоящему моменту сменилось снижением частоты выделения изолятов этого клона (Рисунок 8). В то же время фактического уменьшения доли устойчивых к карбапенемам штаммов и доли карбапенемазопродуцирующих штаммов не отмечается. Вероятно, это связано с частичной заменой доминирующего клона CC235 новым эпидемическим клоном – CC654. В целом, можно сказать, что на современном этапе госпитальная эпидемиология инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, в России характеризуется распространением нового эпидемического клона «высокого риска» CC654 на фоне продолжающегося доминирования CC235.

Вспышки инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами, относящимися к клональному комплексу CC654 ранее были описаны в целом ряде других стран: Великобритании, Швеции, Северной Америке, Сингапуре, Польше и Аргентине [13-19].

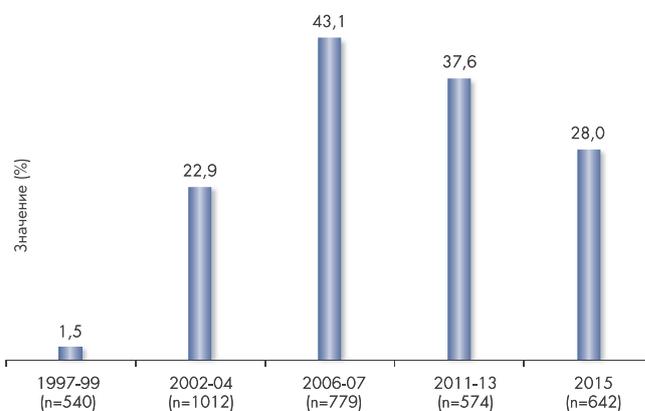


Рисунок 8. Динамика обнаружения эпидемического клона CC235 среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в России с 1997 по 2015 гг.

Заключение

P. aeruginosa, с точки зрения выбора антибактериальной терапии, остается наряду с *Acinetobacter* spp. и энтеробактериями одним из наиболее «проблемных» возбудителей нозокомиальных инфекций в РФ. Особое внимание обращает на себя сохраняющийся высокий уровень устойчивости к карбапенемам клинических изолятов *P. aeruginosa*.

Большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов в популяции *P. aeruginosa* в России относятся к двум доминирующим эпидемическим клоном «высокого риска» – CC235 и CC654, которые ассоциированы с

множественной и экстремальной устойчивостью к анти-микробным препаратам [8, 15].

Высокая частота устойчивости к антибиотикам всех классов крайне ограничивает возможность терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. Полимиксины (колистин и полимиксин В) остаются в настоящее время единственной группой препаратов, устойчивость к которой в РФ составляет менее 10%. Однако субоптимальный профиль безопасности и эффективности полимиксинов наряду с устойчивостью ко всем остальным клинически доступным антибиотикам диктует необходимость поиска новых препаратов с антисинегнойной активностью. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения это является критически важной задачей [20]. Ближайшая перспектива терапии инфекций, вызванных

P. aeruginosa – новый представитель класса цефалоспоринов – цефтолозан в сочетании с уже известным ингибитором β-лактамаз тазобактамом (препарат зарегистрирован в РФ в сентябре 2018 г.). Цефтолозан преодолевает большинство механизмов устойчивости синегнойной палочки к β-лактамам антибиотикам, за исключением MBL. На настоящий момент мы не располагаем данными по чувствительности российских штаммов *P. aeruginosa* к цефтолозану/тазобактаму. Исходя из распространенности MBL в РФ, ожидаемая частота чувствительности к этому препарату составляет около 70%, что наряду с фармакокинетическими параметрами и профилем безопасности делает цефтолозан/тазобактам по-видимому самой оптимальной опцией терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*.

Литература

- Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-1081.
- Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Farashchuk A.N., Strachounski L.S., and ROSNET study group. Non-Fermenting Gram-Negative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs: Antimicrobial Resistance Problems. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2006;8:243-259. Russian. (Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2006;8:243-259.)
- Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., et al. Antimicrobial Resistance Patterns of Gram-negative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2008;10:96-112. Russian. (Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и соавт. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2008;10:96-112.)
- Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A., et al. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial Gram-negative bacteria in Russia over the last decade. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2012, Denver, CO, USA. Abstract C2-1092.
- Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V., et al. Prevalence and Molecular Epidemiology of Gram-negative Bacteria Producing Metallo-β-lactamases (MBLs) in Russia, Belarus and Kazakhstan. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2012;14:132-152. Russian. (Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В. и соавт. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012;14:132-152.)
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014;16:273-279. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16:273-279.)
- Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-281.
- Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(10):867-876.
- Oliver A., Mulet X., López-Causapé C., Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat.* 2015;21-22:41-59.
- Castanheira M., Deshpande L.M., Costello A., Davies T.A., Jones R.N. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1804-1814.
- Woodford N., Turton J.F., Livermore D.M. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):736-755.
- Curran B., Jonas D., Grundmann H., Pitt T., Dowson C.G. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5644-5649.
- Wright L.L., Turton J.F., Livermore D.M., Hopkins K.L., Woodford N. Dominance of international 'high-risk clones' among metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):103-110.
- Pasteran F., Faccione D., Gomez S., et al. Detection of an international multiresistant clone belonging to sequence type 654 involved in the dissemination of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1291-1213.
- Mataseje L.F., Peirano G., Church D.L., et al. Colistin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 654 with bla_{NDM-1} Arrives in North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(3):1794-1800.
- Koh T.H., Khoo C.T., Tan T.T., et al. Multilocus sequence types of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Singapore carrying metallo-β-lactamase genes, including the novel bla_(IMP-26) gene. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2563-2564.
- Samuelsen O., Toleman M.A., Sundsfjord A., et al. Molecular epidemiology of metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):346-352.
- Wright L.L., Turton J.F., Hopkins K.L., Livermore D.M., Woodford N. Genetic environment of metallo-β-lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3250-3258.
- Pobiega M., Maciąg J., Chmielarczyk A., et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with urinary tract infections in Southern Poland. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;83(3):295-297.
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Available at: www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/.