

Содержание

Болезни и возбудители

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Федорова Н.И., Коржанова М., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
- 220** Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России
- Попова М.О., Рогачева Ю.А.
- 226** Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии
- Овсянников Н.В., Билевич О.А.
- 239** COVID-19-ассоциированный легочный аспергиллез
- Ортенберг Э.А.
- 248** Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков
- Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.Л., Клишко Н.Н.
- 255** Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»
- 264** Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)
- Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В.
- 280** *In vitro* чувствительность к биопленке и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

Антибиотикорезистентность

- Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н.
- 293** Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции
- Хрульнова С.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Бидерман Б.В.
- 305** Генетическое разнообразие ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови

Опыт работы

- Сыраева Г.И., Мишинова С.А., Колбин А.С., Еременко Е.О.
- 314** Оценка профиля безопасности лекарственных средств, применяемых для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): обзор литературы
- Валиева Р.И., Лисовская С.А., Исаева Г.Ш.
- 330** Оценка биопленкообразующей активности грибов *Fusarium solani*, выделенных с кожных покровов пациентов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: [4812]45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий)

Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А., Шайдуллина Э.Р., Авраменко А.А., Виноградова А.Г., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Романов А.В., Микотина А.В., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С. от имени участников многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»*

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

* Участники многоцентрового исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода»: Коршункова О.В. (Азов); Кимайкина О.В., Звездкина Г.С., Манатова Г.А., Мартыненко Т.И., Шабанова С.В. (Барнаул); Нижегородцева И.А., Каницева О.Б. (Белгород); Жаворонкова О.Б., Данильченко О.А. (Владивосток); Ахматова С.Н., Бондаренко Е.В., Каширина Л.А. (Воронеж); Бондарева Т.Г. (Дмитровград); Маркина О.А., Розанова С.М., Сало Е.А., Чикова Е.В., Яранцева Н.З. (Екатеринбург); Комарова М.А., Соломонова Н.Н. (Иваново); Башкирова М.Р., Дугина И.Г., Кузьяев М.В. (Ижевск); Ветехина А.В. (Иркутск); Валиуллина И.Р. (Казань); Чернявская Е.А. (Калуга); Груздева О.В., Ефимова Т.В., Казачек Я.В. (Кемерово); Кокарева Т.С., Частоедова А.Н. (Киров); Фролова Т.В. (Кисловодск); Шевченко Н.П., Архипенко М.В., Варибрус Е.В. (Краснодар); Копытко Л.Н., Якунина Е.Ю. (Красноярск); Олейник И.А., Прорубщикова Т.Н. (Курган); Цымбал Н.П. (Курск); Данилевский О.Ю. (Майкоп); Бурмистрова Е.Н., Вабищевич Н.К., Галева Е.В., Клясова Г.А., Коробова А.Г., Мругова Т.М., Носкова Н.В., Петрова Л.В., Поликарпова С.В., Черненко Т.В., Алексина Н.В., Бузова А.А., Бурсюк З.М., Воропаев А.Д., Гамбарян К.У., Гончарук О.Д., Григорьевская З.В., Качалова И.В., Королева И.А., Лазарева А.В., Морозова О.А., Полуэктова М.В., Попов Д.А., Припутневич Т.В., Рыжова К.А., Солопова Г.Г., Сухина М.А., Терехова Л.П., Федорова Н.И., Фрейман Г.Е., Щукина Н.Н. (Москва); Долинина В.В., Лебедева Е.В., Чернявская Ю.Л. (Мурманск); Кириллова Г.Ш. (Набережные Челны); Запашнева Г.С. (Нефтеюганск); Васильева И.Р. (Нижневартовск); Широкова И.Ю. (Нижний Новгород); Дулепо С.А. (Новокузнецк); Штоль И.Н. (Новороссийск); Беккер Г.А., Кретьен С.О. (Новосибирск); Волосникова А.Р., Попова Л.Д., Соловьева Т.Д. (Омск); Ананьева Л.И., Королева Н.В. (Орел); Евтюшкин И.А., Ерушова В.В., Итеева Л.Н., Смолькова Ю.Е. (Пенза); Зубарева Н.А., Проворова С.В., Авдеева Н.С., Езов С.Г., Зайцева А.Л., Кузнецова М.А., Широкова Е.Г. (Пермь); Куцевалова О.Ю., Мирошниченко Ю.А., Бичуль О.К., Бондаренко М.Ю., Мирошниченко Д.И. (Ростов-на-Дону); Курочкина С.В., Лямин А.В., Мальцева Н.В., Шушурина С.Е. (Самара); Божкова С.А., Мельникова Е.В., Митрошина Г.В., Ворошилова Т.М., Полухина О.В., Сельничева В.В., Шмушкевич Е.Н. (Санкт-Петербург); Карпова Д.С. (Саранск); Карандина Л.А. (Саратов); Полова И.П. (Северодвинск); Москвитина Е.Н. (Северск); Пашко Л.В. (Симферополь); Куница Е.А., Подсвинова И.А. (Ставрополь); Хорева О.Е. (Сургут); Кудрявцева С.Б. (Тверь); Мартынова Н.М. (Тольятти); Быконя С.А., Файт Н.А. (Томск); Хохлякина Р.М. (Тюмень); Бурасова Е.Г. (Улан-Удэ); Ковеленов С.В. (Ульяновск); Гарипова З.Р. (Уфа); Стрельникова Н.В., Таран Е.К. (Хабаровск); Бабаева Э.Г. (Чебоксары); Поспелова А.В., Шопова Е.Н. (Челябинск); Касмынина М.В. (Южно-Сахалинск); Шамаева С.Х. (Якутск), Ершова М.Г. (Ярославль).

Контактный адрес:
Михаил Владимирович Эйдельштейн
Эл. почта: me@antibiotic.ru

Ключевые слова: цефтазидим-авибактам, карбапенемы, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, резистентность.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании Pfizer. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Pfizer.

Внешнее финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке компании Pfizer.

Цель. Оценить на основании локальных данных *in vitro* активность комбинации авибактама с цефтазидимом в отношении клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в стационарах различных регионов России.

Материалы и методы. Всего в исследовании в 2018–2020 гг. приняли участие 160 лабораторий из 61 города 8 федеральных округов РФ. В исследование включались все последовательные клинические изоляты, относящиеся к порядку Enterobacterales или к виду *Pseudomonas aeruginosa*. Определение чувствительности к цефтазидиму-авибактаму осуществлялось с помощью диско-диффузионного метода в соответствии с действующими рекомендациями EUCAST. При наличии, регистрировались результаты оценки чувствительности к цефалоспорином III-IV поколения и карбапенемам, а также результаты тестирования на наличие карбапенемаз. Результаты внесены в электронную регистрационную форму, разработанную на онлайн-платформе OpenClinica (www.openclinica.com). Анализ данных проводился с помощью онлайн-платформы AMRcloud (<https://amrcloud.net/>).

Результаты. Были получены данные о чувствительности 22121 изолята, включая 17456 (78,9%) Enterobacterales и 4665 (21,1%) *P. aeruginosa*. Менее 9% изолятов Enterobacterales проявляли устойчивость к цефтазидиму-авибактаму. Распространенность устойчивости к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, эртапенему, имипенему и меропенему составила 54,1%, 58,9%, 59,4%, 41,4%, 23,9% и 21,3%. Наиболее высокий уровень резистентности к цефтазидиму-авибактаму отмечен для *K. pneumoniae* (16,5%), наименьший – для *E. coli* (2,1%). Было выявлено некоторое увеличение (с 7,8% до 9,6%, $p = 0,0001$) доли изолятов Enterobacterales, устойчивых к цефтазидиму-авибактаму в 2020 г. по сравнению с 2018–2019 гг. Доля устойчивых к цефтазидиму-авибактаму изолятов *P. aeruginosa* составила 33,1%. Распространенность устойчивости к цефтазидиму, цефепиму, имипенему и меропенему составила 51,1%, 54,5%, 50% и 47,3%. В течение исследования было отмечено статистически значимое ($p = 0,0001$) снижение доли изолятов *P. aeruginosa*, проявляющих устойчивость к цефтазидиму-авибактаму. Резистентность ко всем бета-лактамам была значимо выше среди нозокомальных изолятов по сравнению с внебольничными изолятами, как для энтеробактерий, так и для *P. aeruginosa*.

Выводы. Цефтазидим-авибактам демонстрирует значительно более высокую *in vitro* активность в отношении Enterobacterales и *P. aeruginosa* по сравнению с широко используемыми препаратами группы цефалоспоринов и карбапенемов. Полученные в ходе исследования результаты в полном объеме представлены на веб-сайте AMRcloud (<https://amrcloud.net/ru/project/cazavi-1-2/>).

Susceptibility of clinical Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates to ceftazidime-avibactam in Russia: multicenter local laboratory data-based surveillance

Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Trushin I.V., Kuzmenkov A.Yu., Martinovich A.A., Shek E.A., Shaidullina E.R., Avramenko A.A., Vinogradova A.G., Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Romanov A.V., Mikotina A.V., Azizov I.S., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., and the «CAZ-AVI-disk» Study Group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Mikhail V. Edelstein
E-mail: me@antibiotic.ru

Key words: ceftazidime-avibactam, carbapenems, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, resistance.

Conflicts of interest: this article is supported by Pfizer. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Pfizer.

External funding source: the study was supported by Pfizer.

Objective. To assess the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against clinical Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in various regions of Russia based on results of local susceptibility testing by disk diffusion method.

Materials and methods. Overall, 160 laboratories located in 61 Russian cities participated in this surveillance during 2018-2020. All consecutive clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* in each participating laboratory were included in the study. Ceftazidime-avibactam susceptibility testing was done by disc-diffusion method in accordance with current EUCAST recommendations. Susceptibility data for carbapenems and III-IV generation cephalosporins, as well as results of carbapenemases detection, were also reported, if available. All the data were recorded in electronic case report form developed on the OpenClinica online platform (www.openclinica.com). Data analysis and reporting were done using AMRcloud online platform (<https://amrcloud.net/>).

Results. In total, we received information on antimicrobial susceptibility of 22,121 isolates, including 17,456 (78.9%) Enterobacterales and 4,665 (21.1%) *P. aeruginosa*. Less than 9% of Enterobacterales isolates were resistant to ceftazidime-avibactam. At the same time rates of resistance to ceftazidime, cefotaxime, cefepime, ertapenem, imipenem, and meropenem were 54.1%, 58.9%, 59.4%, 41.4%, 23.9%, and 21.3%. Among Enterobacterales the highest level of resistance to ceftazidime-avibactam was detected in *K. pneumoniae* (16.5%), lowest – in *E. coli* (2.1%). Some increase of resistance to ceftazidime-avibactam was noted during the study – from 7.8% in 2018-2019 to 9.6% in 2020 ($p = 0.0001$). Rate of resistance to ceftazidime-avibactam in *P. aeruginosa* was 33.1%. At the same time rates of resistance to ceftazidime, cefepime, imipenem, and meropenem were 51.1%, 54.5%, 50%, and 47.3%. During the study there was statistically significant decrease in resistance to ceftazidime-avibactam in *P. aeruginosa* ($p = 0.0001$). Resistance rates for all beta-lactams for both Enterobacterales and *P. aeruginosa* were higher in nosocomial isolates than in community-acquired isolates.

Conclusions. Ceftazidime-avibactam demonstrated significantly higher *in vitro* activity against Enterobacterales and *P. aeruginosa* Russian clinical isolates comparing with commonly used carbapenems and extended spectrum cephalosporins. Access for all study data available at the AMRcloud online platform (<https://amrcloud.net/ru/project/cazavi-1-2/>).

Введение

Цефтазидим-авибактам представляет собой новый комбинированный антибиотик для госпитального применения. Цефтазидим – цефалоспориин третьего поколения, обладающий активностью в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*. Авибактам – новый ингибитор бета-лактамаз, первый представитель класса ди-азабициклооктанов, который эффективно защищает цефтазидим от расщепления различными сериновыми бета-лактамазами молекулярных классов А, С и D, включая AmpC цефалоспорииназы, бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы [1]. Активность цефтазидима-авибактама *in vitro* в отношении клинических изолятов Enterobacterales, продуцирующих природные и приобретенные AmpC, широко распространенные ESBL (прежде всего CTX-M) и карбапенемазы групп OXA-48 и KPC, а также изолятов *P. aeruginosa* с гиперпродукцией AmpC, экспрессией ESBL и сериновых карбапенемаз (GES и др.) показана во многих исследованиях [1–9]. Цефтазидим-авибактам продемонстрировал высокую эффективность для лечения осложненных ин-

фекций мочевых путей, интраабдоминальных инфекций, нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) и ряда других инфекций, вызванных «проблемными» резистентными грамотрицательными возбудителями [10–15]. Вместе с тем необходимо отметить, что авибактам не обладает ингибирующей активностью в отношении металло-бета-лактамаз (MBL). Продукция этих ферментов является основной причиной устойчивости к цефтазидиму-авибактаму, а данные по локальной (на уровне отдельных регионов и лечебных учреждений) распространенности MBL непосредственно влияют на возможность эмпирического использования данного препарата в виде монотерапии [1, 2, 5, 6, 16–20].

Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в России свидетельствуют о крайне высокой распространенности устойчивости к современным цефалоспориинам и карбапенемам среди основных грамотрицательных бактерий, вызывающих инфекции у госпита-

лизированных пациентов [21–26]. Одной из наиболее значимых тенденций последних лет является стремительный рост распространенности карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacterales, прежде всего *Klebsiella pneumoniae* – наиболее частого возбудителя нозокомиальных инфекций в России [23, 27]. Данные многолетних наблюдений демонстрируют также стабильно высокую частоту встречаемости и широкое географическое распространение на территории России MBL-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa* [28–31]. Вместе с тем частота инфекций, вызванных «проблемными» грамотрицательными возбудителями, существенно варьирует не только в разных регионах, но и в отдельных стационарах, и может быстро изменяться во времени. Это делает крайне важным проведение локального мониторинга и максимально быстрое представление данных по антибиотико-резистентности в каждом стационаре.

Цефтазидим-авибактам зарегистрирован и применяется в России с 2017 г. и в настоящее время входит в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения» [32]. Однако до последнего времени «рутинное» определение чувствительности к данному препарату в микробиологических лабораториях лечебных учреждений было невозможным из-за отсутствия зарегистрированной в России диагностической продукции (дисков и панелей для определения МПК). В рамках исследования, результаты которого представлены в данной статье, микробиологическим лабораториям ЛПУ были предоставлены диски для определения чувствительности к цефтазидиму-авибактаму, что позволило получить более оперативную (по сравнению с результатами центра-

лизованных эпидемиологических исследований) информацию об активности данного препарата в отношении актуальных клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa*. Кроме того, в статье представлен анализ результатов определения чувствительности к основным препаратам группы цефалоспоринов и карбапенемов, а также выявления продукции карбапенемаз, полученных непосредственно в ЛПУ различных регионов России в 2018–2020 гг.

Материалы и методы

Источники данных и лабораторные процедуры

Исследование проводилось в два этапа: первый этап – с 11 ноября 2018 г. по 28 апреля 2019 г., второй этап – с 1 января 2020 г. по 28 декабря 2020 г. В первом этапе исследования приняли участие 75 лабораторий ЛПУ из 35 городов, во втором этапе – 121 лаборатория из 54 городов России. География центров-участников исследования представлена на Рисунке 1. Выделение из клинического материала, видовая идентификация и определение чувствительности бактериальных изолятов проводились в рамках «рутинных» диагностических исследований непосредственно в клинических микробиологических лабораториях ЛПУ, принимавших участие в исследовании, с использованием стандартных методов и процедур, принятых в каждой лаборатории. В исследование включались все последовательные клинические изоляты, выделенные у пациентов с клиническими и лабораторными признаками инфекции, относящиеся к порядку Enterobacterales или к виду *Pseudomonas aeruginosa*, независимо от профиля их

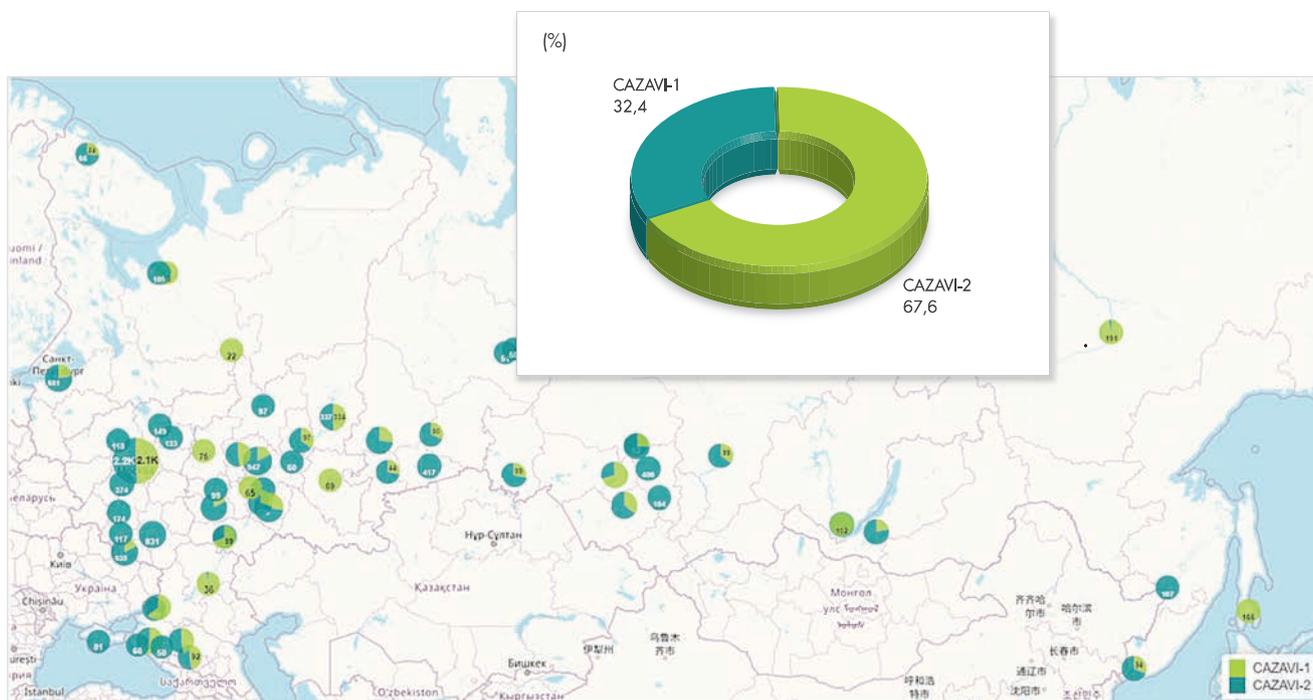


Рисунок 1. География центров, принимавших участие в первом (CAZAVI-1) и втором (CAZAVI-2) этапах исследования

(<https://public.amrcloud.net/link?id=pyaQw56oR17oR12>)

резистентности к антимикробным препаратам (т.е. без предварительного отбора по чувствительности к антибиотикам). Изоляты других видов, а также изоляты, выделенные из окружающей среды, от лиц без клинических признаков инфекции или из клинического материала, не соответствующего указанному диагнозу, в исследование не включались. Определение чувствительности к цефтазидиму-авибактаму осуществлялось с помощью диско-диффузионного метода в соответствии с действующими рекомендациями EUCAST [33, 34] и МАКМАХ [35]. Диски для определения чувствительности (цефтазидим-авибактам, 10-4 мкг, Mast Group, Великобритания) были предоставлены организаторами исследования. Дополнительно регистрировались результаты оценки чувствительности к цефалоспорином III–IV поколения (цефтазидиму, цефотаксиму и цефепиму) и карбапенемам (имипенему, меропенему, дорипенему и эртапенему) при их наличии. Определение чувствительности к данным препаратам проводилось рутинными методами, используемыми в каждой лаборатории: с помощью диск-диффузии, градиентной диффузии или автоматизированных систем. В случае тестирования изолятов на наличие карбапенемаз с использованием принятых в каждой лаборатории фенотипических методов (оценка *in vitro* синергизма бета-лактамов с ингибиторами карбапенемаз с помощью «двойных дисков», «комбинированных дисков» или на основании сравнения минимальных подавляющих концентраций (МПК) [36, 37]; оценка *in vitro* гидролиза карбапенемов с помощью CIM, eCIM [38–40] или Carba-NP тестов [41, 42]; выявление продукции специфических ферментов с помощью иммунохроматографических тестов [43]) и/или молекулярно-генетических методов [44], полученные результаты также регистрировались дополнительно. Участники исследования были информированы о необходимости осуществления регулярного внутреннего контроля качества микробиологических исследований, включая определение чувствительности к антибиотикам, в соответствии с принятыми стандартами [35, 45]. Внешняя оценка контроля качества проводимых исследований в рамках данного исследования не проводилась.

Регистрация и анализ данных

Регистрируемая сопроводительная информация включала данные о коде ЛПУ, коде, возрасте и поле пациента, профиле отделения, локализации и типе инфекции, виде клинического материала, дате его получения, лабораторном номере и видовой принадлежности клинического изолята. Перечисленные клинко-эпидемиологические характеристики изолятов, а также количественные результаты определения их чувствительности к антибиотикам (значения диаметров зон подавления роста или МПК) и результаты выявления продукции и типов карбапенемаз вносились участниками исследования с использованием авторизованного доступа в электронную регистрационную форму, разработанную на онлайн-платформе OpenClinica (www.openclinica.com). Определение клинических категорий чувствительности изолятов к антибиотикам проводилось на основании по-

граничных значений EUCAST v.11.0 [34]. Анализ данных проводился с помощью онлайн-платформы AMRcloud (<https://amrcloud.net/>) с использованием стандартных методов описательной статистики: расчета абсолютных и относительных частот, медианных значений, доверительных интервалов по методу Уилсона, множественных сравнений с использованием точного теста Фишера с поправкой Холма [46]. Полученные в ходе исследования результаты представлены в полном объеме на веб-сайте AMRcloud (<https://amrcloud.net/ru/project/cazavi-1-2/>).

Результаты

Структура данных и характеристика исследованных изолятов

В общей сложности в ходе двух последовательных этапов исследования в 2018–2019 гг. и 2020 г. были получены данные по чувствительности к цефтазидиму-авибактаму 22121 изолята, включая 17456 (78,9%) Enterobacteriales и 4665 (21,1%) *P. aeruginosa*, из 160 лабораторий 61 города 8 федеральных округов России. Инфекции, вызванные исследованными микроорганизмами, были расценены в соответствии с формальными критериями ВОЗ и CDC [47, 48] как нозокомиальные и внебольничные в 30,1% и 31,7% случаев соответственно; в 38,2% случаев источник происхождения инфекций не был указан. Распределение изолятов в зависимости от локализации инфекции и вида клинического материала представлено на Рисунках 2А и 2Б. Большинство изолятов было получено от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей

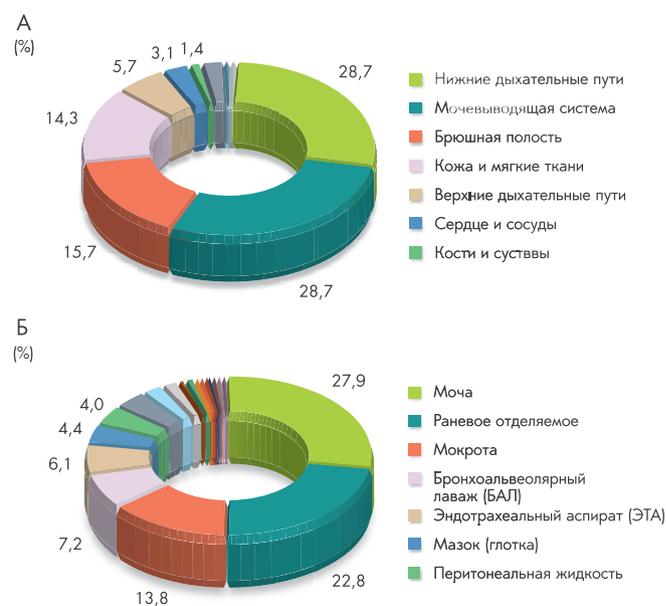


Рисунок 2. Распределение исследованных изолятов в зависимости от локализации инфекции (А) и вида клинического материала (Б)

(<https://public.amrcloud.net/link?id=1DEdX48w41w14>;
<https://public.amrcloud.net/link?id=C98ks26fD49fD14>)

(28,7%), мочевых путей (28,7%), брюшной полости (15,7%), кожи и мягких тканей (14,3%), верхних дыхательных путей (5,7%) и кровотока (3,1%). Суммарная доля выделенных из крови и ликвора изолятов составила 4,2%. Доминирующими видами микроорганизмов были *K. pneumoniae* (32,1%), *Escherichia coli* (29,4%) и *P. aeruginosa* (21,1%); другие виды Enterobacterales составили в общей сложности 17,5% всех выделенных возбудителей (Рисунок 3).

Данные по чувствительности к цефтазидиму-авибактаму были получены для всех изолятов (n = 22121), в то время как к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму,

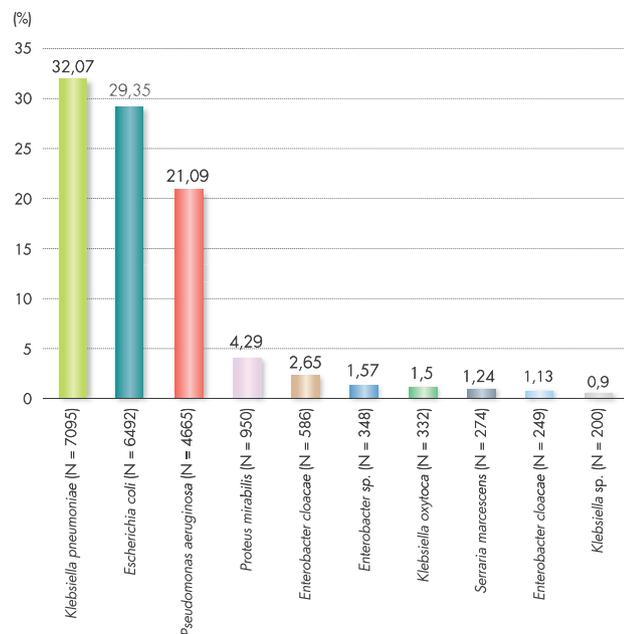


Рисунок 3. Основные виды исследованных микроорганизмов (<https://public.amrcloud.net/link?id=xvNtZ37m535m515>)

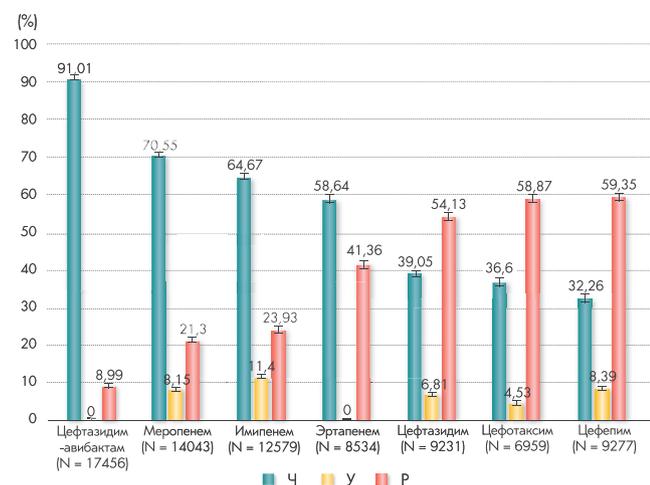


Рисунок 4. Чувствительность к антибиотикам исследованных изолятов Enterobacterales (<https://public.amrcloud.net/link?id=rNnS948Qa56Qa07>)

эртапенему, имипенему и меропенему – для 11808 (53,4%), 6959 (39,9% Enterobacterales), 11697 (52,9%), 8534 (48,9% Enterobacterales), 16770 (75,8%) и 18165 (82,1%) изолятов соответственно.

Чувствительность Enterobacterales к цефтазидиму-авибактаму и другим антибиотикам

Обобщенные результаты оценки чувствительности всех исследованных изолятов энтеробактерий представлены на Рисунке 4. Менее 9% изолятов проявляли устойчивость к цефтазидиму-авибактаму. Распространенность устойчивости к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, эртапенему, имипенему и меропенему составила 54,1%, 58,9%, 59,4%, 41,4%, 23,9% и 21,3% соответственно. Данные по распределению значений диаметров зон подавления роста вокруг диска с цефтазидимом-авибактамом (10-4 мкг) для исследованных изолятов энтеробактерий доступны по ссылке <https://public.amrcloud.net/link?id=OdO5n55rr37rr12>.

Резистентность ко всем антибиотикам была значимо выше среди нозокомиальных изолятов по сравнению с внебольничными изолятами: к цефтазидиму-авибактаму – 16,1% против 3,2% ($p = 0,0001$); к цефтазидиму – 72,1% против 39,1% ($p = 0,0001$); к цефотаксиму – 81% против 39,3% ($p = 0,0001$); к цефепиму – 75,8% против 42,1% ($p = 0,0001$); к эртапенему – 53,4% против 24,6% ($p = 0,0001$); к имипенему – 35,9% против 7,4% ($p = 0,0001$); к меропенему – 34% против 7,3% ($p = 0,0001$) (<https://public.amrcloud.net/link?id=xk3eR44Pg29Pg08>).

Данные по чувствительности к цефтазидиму-авибактаму четырех наиболее распространенных видов энтеробактерий – *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae* – представлены на Рисунке 5. Самый высокий уровень резистентности отмечен для *K. pneumoniae* (16,5%), самый низкий – для *E. coli* (2,1%).

Между первым и вторым этапом исследования было отмечено некоторое увеличение доли изолятов

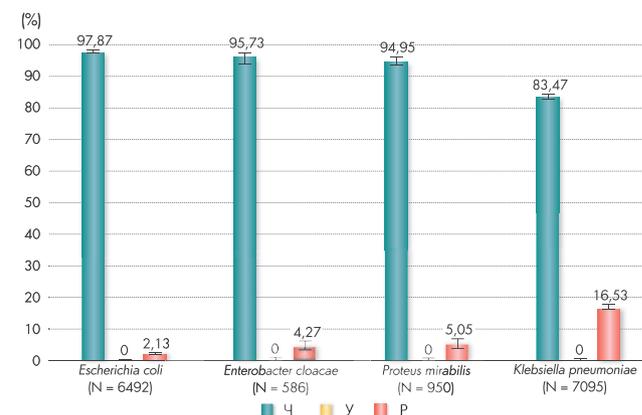


Рисунок 5. Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму наиболее часто встречающихся видов Enterobacterales (<https://public.amrcloud.net/link?id=PsUuk09tR41tR12>)

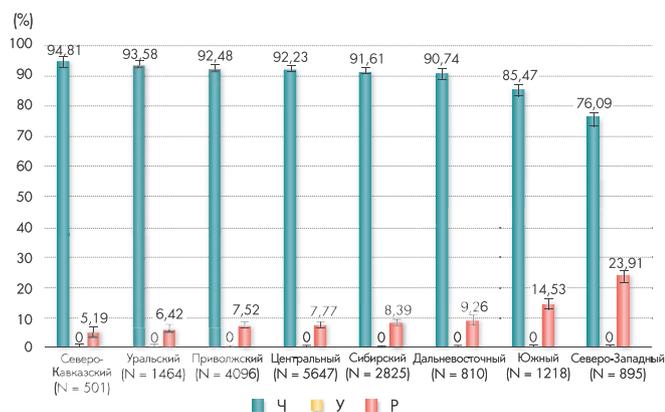


Рисунок 6. Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму изолятов Enterobacteriales в различных федеральных округах РФ
(<https://public.amrcloud.net/link?id=7gvow39nm35nm14>)

Enterobacteriales, проявляющих устойчивость к цефтазидиму-авибактаму, с 7,8% до 9,6% ($p = 0,0001$) (<https://public.amrcloud.net/link?id=GLlBe26da37da13>). Статистически значимые изменения частоты устойчивости к другим антибиотикам на протяжении исследования выявлены не были.

При сравнении данных по чувствительности изолятов Enterobacteriales в разных федеральных округах России выявлены существенно более высокие показатели устойчивости к цефтазидиму-авибактаму в Северо-Западном (23,9%) и Южном (14,5%) федеральных округах (Рисунок 6). При этом среди городов, предоставивших данные по чувствительности не менее 100 последовательных клинических изолятов энтеробактерий,

наиболее высокая распространенность резистентности отмечена в Санкт-Петербурге (24,3%), Красноярске (22,6%), Краснодаре (22,3%), Челябинске (19,4%), Перми (16,6%) и Тюмени (15,8%) (Рисунок 7).

Устойчивость к цефтазидиму-авибактаму была значимо выше ($p < 0,05$) среди изолятов Enterobacteriales – возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (13,6%) и инфекций кровотока (13,5%), минимальной – среди возбудителей инфекций органов репродуктивной системы (1,4%), брюшной полости (5,7%) и мочевых путей (6,5%) (Рисунок 8). Доля выделенных из крови и ликвора изолятов Enterobacteriales, устойчивых к цефтазидиму-авибактаму, составила 13,2%.

Среди энтеробактерий, для которых были получены результаты оценки чувствительности к цефалоспорином и карбапенемам ($n = 10771$), одновременная устойчивость хотя бы к одному препарату-представителю каждой из этих групп выявлена у 29,7% изолятов (43,5% нозокомиальных и 1,9% внебольничных изолятов). При этом одновременную устойчивость ко всем цефалоспорином (цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму) и карбапенемам (имипенему, меропенему и эртапенему) проявляли 523 (18%) из 2914 протестированных изолятов (<https://public.amrcloud.net/link?id=LZ5Um31dJ07dJ12>). Большинство (67,7%) изолятов, устойчивых ко всем перечисленным цефалоспорином и карбапенемам, сохраняли чувствительность к цефтазидиму-авибактаму.

Данные по частоте ассоциированной устойчивости энтеробактерий к различным антибиотикам представлены на Рисунке 9. Среди изолятов, проявляющих устойчивость к цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, меропенему, имипенему и эртапенему, 84,1%, 81,6%, 83,7%, 65,2%, 65,7% и 80,2% соответственно сохраняли чувствительность к цефтазидиму-авибактаму.

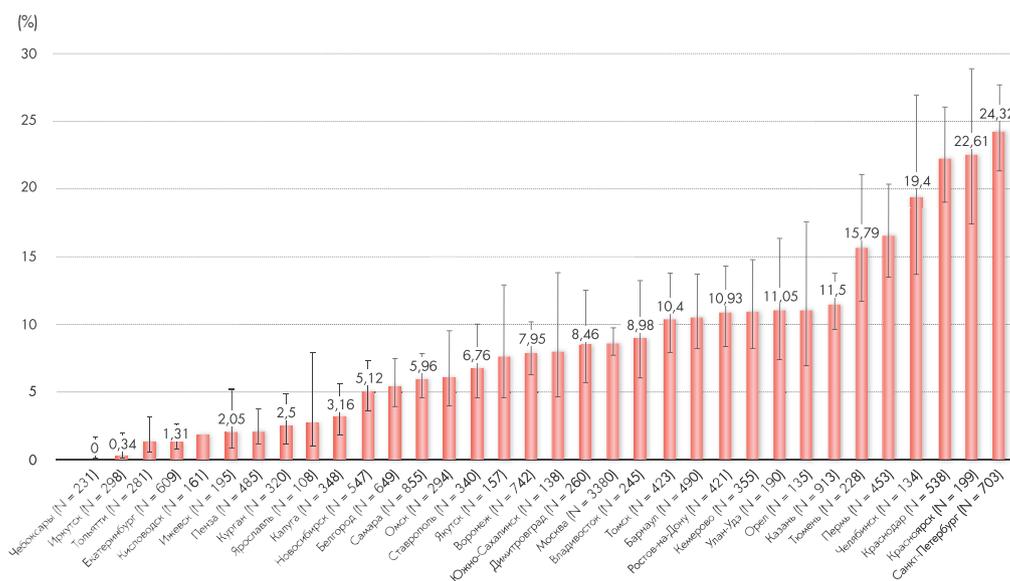


Рисунок 7. Устойчивость изолятов Enterobacteriales к цефтазидиму-авибактаму в различных городах*
(<https://public.amrcloud.net/link?id=tsPcT3441304115>)

* Показаны города, предоставившие данные по чувствительности не менее 100 изолятов энтеробактерий.

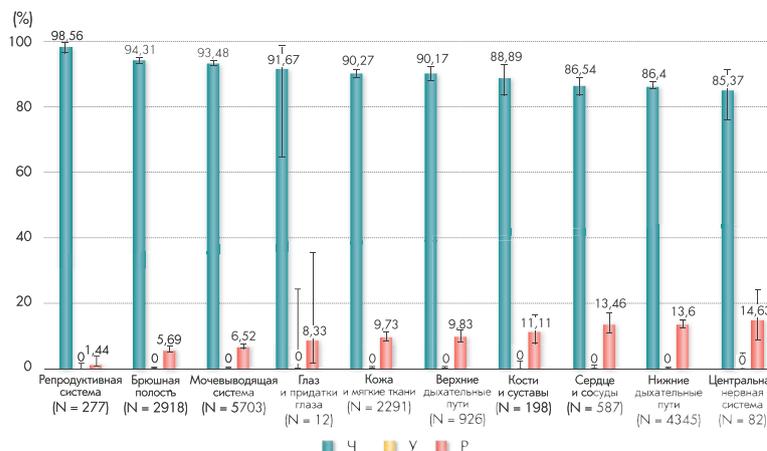


Рисунок 8. Чувствительность изолятов Enterobacteriales к цефтазидиму-авибактаму в зависимости от локализации инфекции

(<https://public.amrcloud.net/link?id=FyxsH29dU17dU11>)

	Цефепим	Цефотаксим	Цефтазидим-авибактам	Цефтазидим	Эрталенем	Имипенем	Меропенем
Цефепим	100	91,66	16,31	88,47	62,7	36,82	32,25
Цефотаксим	91,58	100	15,94	91,61	61,11	36,99	34,21
Цефтазидим-авибактам	99,01	97,46	100	98,71	94,55	87,91	83,28
Цефтазидим	93,95	96,49	18,37	100	63,91	38,86	34,59
Эрталенем	90,15	82,6	19,18	83,51	100	55,9	51,99
Имипенем	95,57	95,35	34,32	93,79	98,23	100	85,05
Меропенем	98,69	98,42	34,8	96,55	99,11	90,31	100

0 25 50 75 100 %

Рисунок 9. Ассоциированная устойчивость к различным антибиотикам у Enterobacteriales

(<https://public.amrcloud.net/link?id=2O4an22S517S513>)

Числовые значения на диаграмме показывают процент изолятов, устойчивых к антибиотику в столбце, среди изолятов, устойчивых к антибиотику в строке.

Чувствительность *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму и другим антибиотикам

Суммарные результаты оценки чувствительности исследованных изолятов *P. aeruginosa* представлены на Рисунке 10. Доля устойчивых к цефтазидиму-авибактаму изолятов составила 33,1%. Распространенность устойчивости к цефтазидиму, цефепиму, имипенему и ме-

ропенему составила 51,1%, 54,5%, 50% и 47,3% соответственно. Данные по распределению значений диаметров зон подавления роста вокруг диска с цефтазидимом-авибактамом (10-4 мкг) для исследованных изолятов *P. aeruginosa* доступны по ссылке <https://public.amrcloud.net/link?id=HyOgp34mc25mc14>.

Резистентность ко всем антисинегнойным бета-лактамам была значимо выше среди нозокомиальных изолятов по сравнению с внебольничными изолятами: к цефтазидиму-авибактаму – 43,8% против 15,8% ($p = 0,0001$); к цефтазидиму – 63,6% против 36,8% ($p = 0,0001$); к цефепиму – 64,2% против 38,5% ($p = 0,0001$); к имипенему – 65,1% против 24,6% ($p = 0,0001$); к меропенему – 61,9% против 23,3% ($p = 0,0001$) (<https://public.amrcloud.net/link?id=TeV5X33UY32UY14>).

Между первым и вторым этапом исследования было отмечено статистически значимое ($p = 0,0001$)

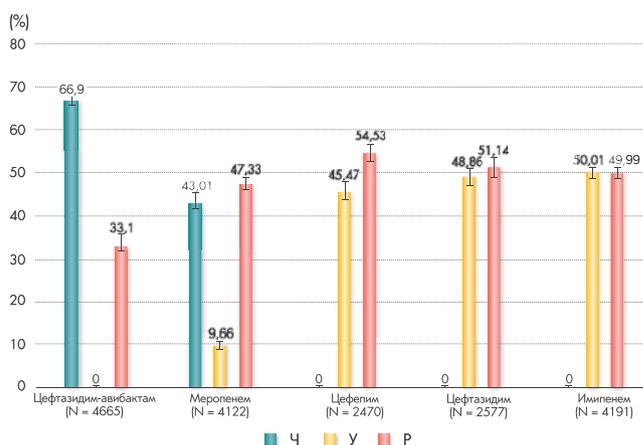


Рисунок 10. Чувствительность к антибиотикам исследованных изолятов *P. aeruginosa*

(<https://public.amrcloud.net/link?id=TzHNB20Nh19Nh14>)

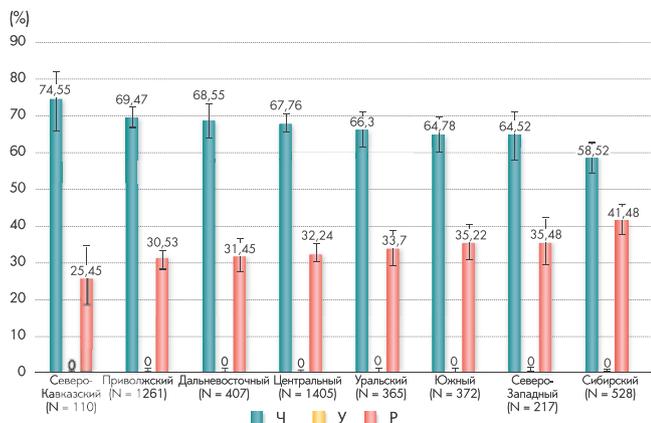


Рисунок 11. Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму изолятов *P. aeruginosa* в различных федеральных округах РФ
(<https://public.amrcloud.net/link?id=nljyM50pG48pG14>)

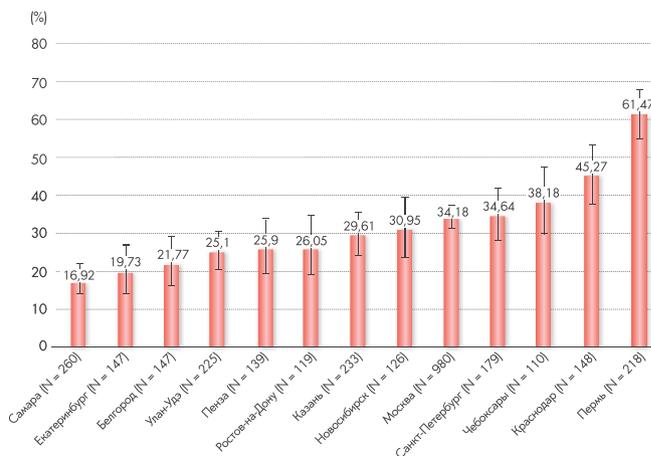


Рисунок 12. Устойчивость изолятов *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в различных городах*
(<https://public.amrcloud.net/link?id=j09Jk38ho03ho15>)
* Показаны города, предоставившие данные по чувствительности не менее 100 изолятов *P. aeruginosa*.

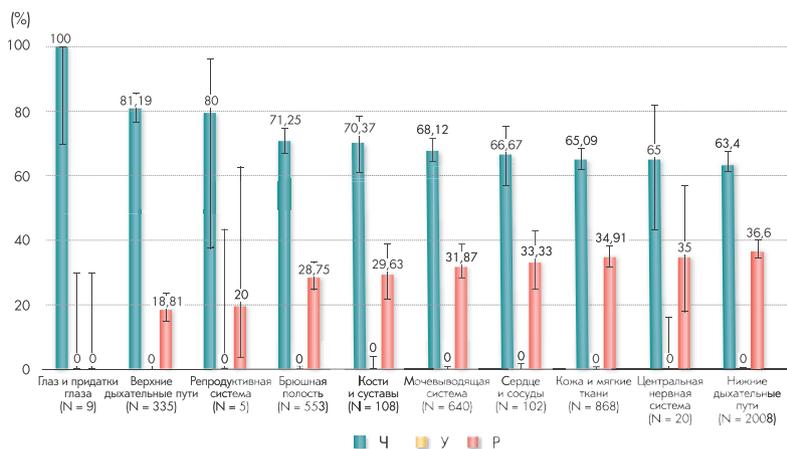


Рисунок 13. Чувствительность изолятов *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в зависимости от локализации инфекции
(<https://public.amrcloud.net/link?id=mU9N957fm23fm15>)

снижение доли изолятов *P. aeruginosa*, проявляющих устойчивость к цефтазидиму-авибактаму (с 38,4% до 30,2%), имипенему (с 55,2% до 47,1%) и меропенему (с 53,9% до 44,1%) (<https://public.amrcloud.net/link?id=flAZJ50lt39lt14>).

При сравнении данных по чувствительности изолятов *P. aeruginosa* в разных федеральных округах России выявлена существенно более высокая (41,5%) распространенность устойчивости *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в Сибирском федеральном округе (Рисунок 11). При этом среди городов, предоставивших данные по чувствительности не менее 100 последовательных клинических изолятов *P. aeruginosa*, самая высокая распространенность резистентности отмечена в Перми (61,5%) и самая низкая – в Самаре (16,9%) (Рисунок 12).

Устойчивость к цефтазидиму-авибактаму была значительно выше ($p < 0,001$) среди изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из нижних отделов дыхательных путей (36,6%), по сравнению с изолятами, выделенными из верхних дыхательных путей (18,8%) и брюшной полости (28,8%) (Рисунок 13). Доля выделенных из крови и ликвора изолятов *P. aeruginosa*, устойчивых к цефтазидиму-авибактаму, составила 38,5%.

Одновременную устойчивость ко всем цефалоспорином (цефтазидиму и цефепиму) и карбапенемам (имипенему и меропенему) проявляли 736 (36,7%) из 2006 протестированных ко всем препаратам изолятов (<https://public.amrcloud.net/link?id=leUor077C327C15>). Среди устойчивых ко всем перечисленным цефалоспорином и карбапенемам изолятов 23,7% сохраняли чувствительность к цефтазидиму-авибактаму.

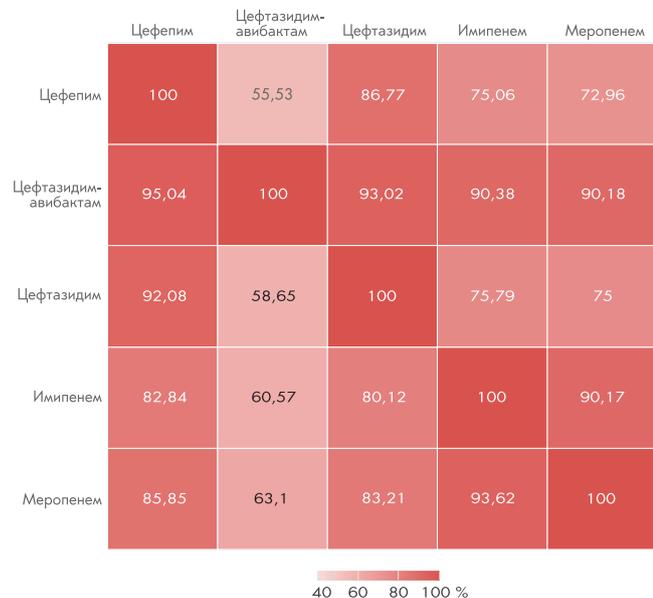


Рисунок 14. Ассоциированная устойчивость к различным антибиотикам у Enterobacteriales
(<https://public.amrcloud.net/link?id=7cbPG27vV43vV15>)
Числовые значения на диаграмме показывают процент изолятов, устойчивых к антибиотику в столбце, среди изолятов, устойчивых к антибиотику в строке.

Данные по частоте ассоциированной устойчивости *P. aeruginosa* к различным антибиотикам представлены на Рисунке 14. Среди изолятов, проявляющих устойчивость к цефтазидиму, цефепиму, меропенему и имипенему, 41,3%, 44,5%, 39,4% и 36,9% соответственно сохраняли чувствительность к цефтазидиму-авибактаму.

Выявление продукции карбапенемаз и оценка активности цефтазидима-авибактама в отношении изолятов, продуцирующих различные карбапенемазы

Выявление продукции карбапенемаз проводилось в 98 (61,2%) из 160 лабораторий, принимавших участие в исследовании. В общей сложности данные о результатах тестирования на карбапенемазы были получены для 26% всех изолятов и для 46,5% изолятов, проявляющих фенотипическую устойчивость хотя бы к одному из карбапенемов. Методы, использованные в различных лабораториях, представлены на Рисунке 15. Наиболее часто используемыми были методы инактивации карбапенемов (CIM и eCIM; 83,9%) и молекулярно-генетические методы (ПЦР в реальном времени; 10,6%), которые применялись отдельно (74,8% и 8,8%) либо в комбинации друг с другом или другими методами (9,6%). В 12,3% случаев использовались разнообразные методы оценки подавления роста исследуемых культур бета-лактамами в присутствии и без ингибиторов карбапенемаз – методы выявления синергизма с ЭДТА, ДПК и производными бороновой кислоты в формате «двойных», «комбинированных» дисков или определения МПК. Интересно отметить, что в 7,2% случаев использовались комбинации

нескольких фенотипических тестов, включая, например, CIM, Carba-NP тест и тесты выявления синергизма с ингибиторами, результаты которых могли не совпадать и в этом случае были отмечены как «противоречивые». Иммунохроматографические тесты использовались менее чем в 1% случаев. Результаты использования селективных хромогенных сред для первичного «скрининга» вероятных продуцентов карбапенемаз без проведения подтверждающих тестов в данном исследовании не учитывались.

Положительный результат выявления продукции карбапенемаз был получен для 2614 (45,4%) из 5762 протестированных изолятов, включая 1815/4132 (43,9%) Enterobacteriales и 799/1630 (49%) *P. aeruginosa*. Используемые фенотипические тесты позволили установить только факт наличия карбапенемаз в 1721 (29,9%) случаях и дополнительно дифференцировать сериновые карбапенемазы и MBL у 374 (6,5%) изолятов. С помощью молекулярно-генетических и иммунохроматографических тестов типы карбапенемаз были установлены

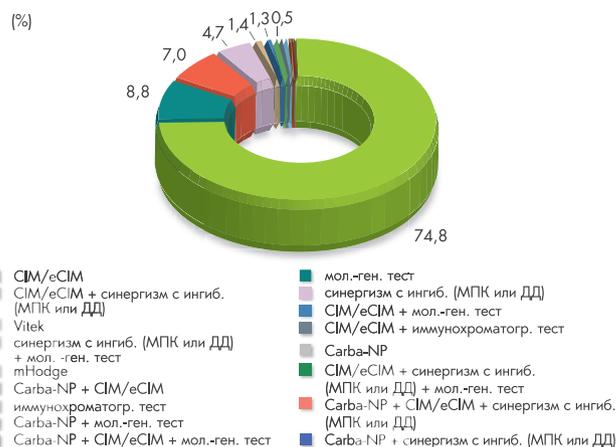


Рисунок 15. Методы и комбинации методов, использованные в разных лабораториях для выявления продукции карбапенемаз
(<https://public.amrcloud.net/link?id=hjzjl39QW12QW16>)

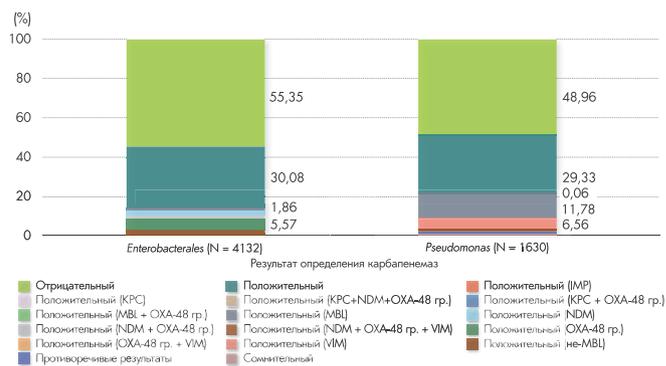


Рисунок 16. Результаты выявления продукции карбапенемаз для изолятов Enterobacteriales (n = 4132) и *P. aeruginosa* (n = 1630)
(<https://public.amrcloud.net/link?id=fOX4i14xK48xK05>)

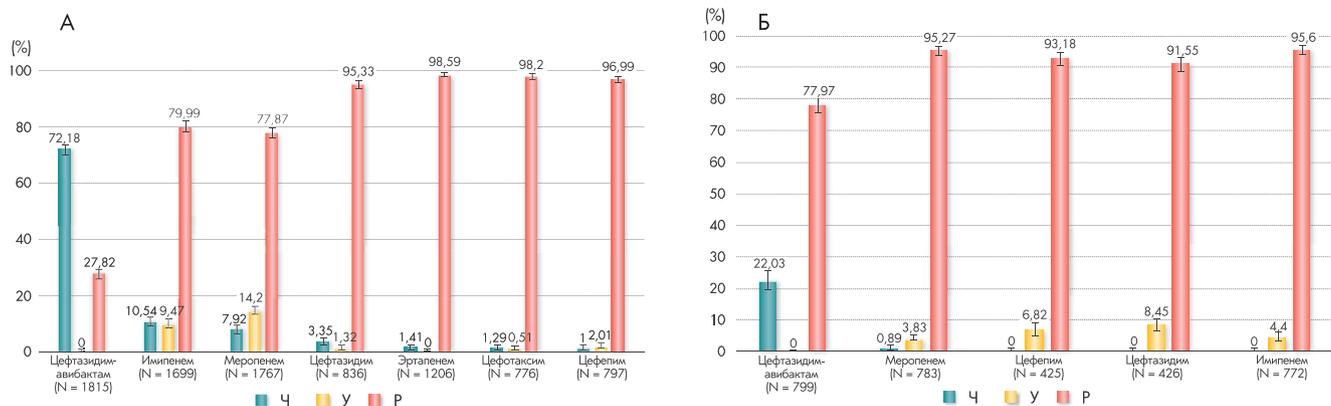


Рисунок 17. *In vitro* активность антибиотиков в отношении изолятов Enterobacteriales (А) и *P. aeruginosa* (Б) с установленной продукцией карбапенемазы
<https://public.amrcloud.net/link?id=xg1pw03H039H006>;
<https://public.amrcloud.net/link?id=tcOfx57im46im06>

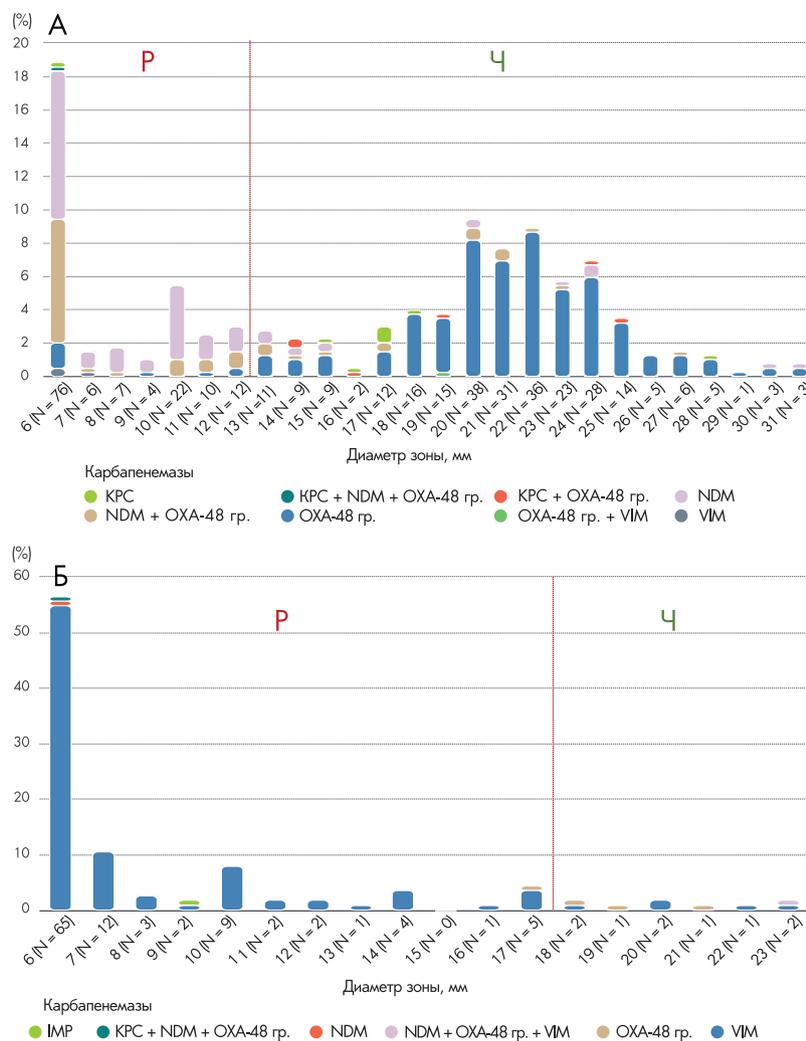


Рисунок 18. Распределение диаметров зон подавления роста вокруг дисков с цефтазидимом-авибактамом для изолятов Enterobacteriales (А) и *P. aeruginosa* (Б), продуцирующих различные карбапенемазы
<https://public.amrcloud.net/link?id=G9FcO59Tk46Tk07>;
<https://public.amrcloud.net/link?id=fk99A25rS48rS07>

для 519 (9%) изолятов (Рисунок 16). Основными продуцентами карбапенемаз были *K. pneumoniae* ($n = 1585$; 60,6% всех положительных изолятов) и *P. aeruginosa* ($n = 799$; 30,6% всех положительных изолятов) (<https://public.amrcloud.net/link?id=KgGrg44gl25gl06>).

Результаты оценки *in vitro* активности различных антибиотиков в отношении изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* с установленной продукцией карбапенемаз представлены на Рисунках 17А и 17Б. Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму сохраняли 72,2% Enterobacterales и 22% *P. aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы.

Наиболее частыми вариантами карбапенемаз у Enterobacterales были обнаруживаемые отдельно ферменты группы ОХА-48 (57,2%) и NDM (23,3%) или их комбинация (14,6%) (<https://public.amrcloud.net/link?id=1ZXcn48ZA02ZA10>). Наиболее распространенными у *P. aeruginosa* были MBL группы VIM, выявленные отдельно (93%) или в комбинации с другими карбапенемазами (0,9%). Следует отметить, что у единичных изолятов *P. aeruginosa* были обнаружены «нетипичные» варианты карбапенемаз групп KPC и ОХА-48, которые ранее не были описаны у штаммов данного возбудителя в России (<https://public.amrcloud.net/link?id=JK4HG22HT05HT10>).

На Рисунках 18А и 18Б представлены распределения диаметров зон подавления роста вокруг дисков с цефтазидимом-авибактамом для изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa*, продуцирующих различные карбапенемазы. В соответствии с ожидаемым спектром активности цефтазидима-авибактама [1], подавляющее большинство (95,5%) Enterobacterales, продуцирующих только сериновые карбапенемазы (группы ОХА-48 и KPC), были чувствительны, тогда как большинство Enterobacterales (96,2%) и *P. aeruginosa* (94,6%), продуцирующие MBL (NDM и VIM соответственно), были резистентны к данной комбинации. Тем не менее нетипичные фенотипы чувствительности к цефтазидиму-авибактаму были выявлены у единичных изолятов: у 2 изолятов энтеробактерий – чувствительность при наличии NDM; у 11 изолятов энтеробактерий – устойчивость при наличии ОХА-48 и KPC; у 6 изолятов *P. aeruginosa* – чувствительность при наличии VIM.

Обсуждение

В данной статье представлены результаты анализа данных, полученных при проведении «рутинных» исследований чувствительности 22121 клинических изолятов Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму и другим широко используемым препаратам группы цефалоспоринов и карбапенемов, а также выявления продукции карбапенемаз в микробиологических лабораториях 160 лечебных учреждений из более 60 городов России в период с ноября 2018 г. по декабрь 2020 г. включительно. Проведенное исследование является уникальным для России, поскольку до настоящего времени оценка чувствительности к новым препаратам и изучение распространенности карбапенемаз

у основных грамотрицательных возбудителей инфекций в России осуществлялись только в рамках централизованных многоцентровых или локальных исследований, естественными ограничениями которых является недостаточный популяционный и географический охват, а также существенная задержка по времени получения и представления результатов [49]. Использование в рамках данного исследования электронной системы сбора информации на платформе OpenClinica и системы комплексного интерактивного анализа данных на онлайн-платформе AMRcloud впервые позволили сделать результаты микробиологического мониторинга доступными в режиме «реального времени» прежде всего для лечебных учреждений, принимающих участие в данном проекте. Дополнительным преимуществом проведенного исследования является возможность оценки «реальной практики» работы микробиологических лабораторий, выявления потенциальных ошибок и недостатков, а также формирования рекомендаций по оптимизации и улучшению качества микробиологической диагностики. Кроме того, представление результатов исследования в виде открытого проекта на платформе AMRcloud позволяет существенно расширить возможности интерактивного анализа полученных данных за рамки печатной статьи.

Вместе с тем необходимо учитывать, что проведенное исследование имеет ряд ограничений. Среди них в первую очередь следует отметить отсутствие полной стандартизации процедур микробиологических исследований: выделения и видовой идентификации бактериальных возбудителей, оценки их клинической значимости, определения чувствительности к антибиотикам, выявления продукции карбапенемаз, а также сбора и стандартизации сопроводительной клинико-эпидемиологической информации (использование электронных справочников и форм ввода данных на платформе OpenClinica отчасти позволило решить проблему стандартизации данных). Другим важным ограничением является отсутствие системы внешней оценки качества проводимых во многих лабораториях исследований, принимавших участие в проекте. Перечисленные ограничения могут служить причиной наличия отдельных ошибочных результатов в общем массиве данных. Так, например, предостереженные результаты обнаружения у единичных изолятов «нетипичных» видов карбапенемаз или «несоответствующих» им фенотипов чувствительности к цефтазидиму-авибактаму могут быть следствием ошибок идентификации карбапенемаз или определения чувствительности. Неполные данные по чувствительности к другим антибиотикам, помимо цефтазидима-авибактама, а также отсутствие результатов определения продукции карбапенемаз для значительной доли исследованных изолятов (73,9% всех изолятов и 53,5% устойчивых к карбапенемам изолятов) требуют осторожного отношения к интерпретации результатов оценки частоты резистентности к отдельным препаратам, ассоциированной устойчивости к разным препаратам и распространенности карбапенемаз. Наконец, при анализе полученных данных и прогнози-

ровании на их основе вероятной клинической эффективности цефтазидима-авибактама необходимо также учитывать распределение исследованных изолятов в соответствии с указанной локализацией инфекций и видами клинического материала, из которых они были выделены. Несмотря на то что система электронного ввода данных исключала возможность регистрации результатов исследований бактериальных изолятов, выделенных из нерепрезентативных или несоответствующих локализации инфекции образцов клинического материала, этиологическая значимость некоторых изолятов, например, выделенных в мазках из глотки, является сомнительной. Особенно следует отметить тот факт, что изоляты, выделенные из крови и ликвора, составляют лишь малую долю (< 6%) от общего числа исследованных изолятов, что, очевидно, связано с недостаточным использованием гемокультивирования в микробиологической диагностике инфекций в России [50].

Тем не менее полученные в ходе исследования результаты оценки распространенности основных бактериальных возбудителей, их чувствительности к цефтазидиму-авибактаму и другим антибиотикам, а также продукции карбапенемаз в целом хорошо согласуются с данными многоцентровых исследований НИИАХ и МАКМАХ, опубликованными ранее [22, 23, 27] и представленными на сайте <https://amrmap.ru/> [51]. Согласно данным, предоставленным локальными микробиологическими лабораториями, цефтазидим-авибактам демонстрирует значительно более высокую *in vitro* активность по сравнению с широко используемыми препаратами группы цефалоспоринов и карбапенемов. Чувствительность к

цефтазидиму-авибактаму проявляли 91% всех исследованных *Enterobacterales* (включая 83,9% нозокомиальных изолятов) и 66,9% *P. aeruginosa* (включая 56,2% нозокомиальных изолятов). Вместе с тем результаты проведенного исследования выявили чрезвычайно высокий уровень устойчивости к другим бета-лактамам в большинстве стационаров России и широкое географическое распространение карбапенемазопродуцирующих штаммов. Цефтазидим-авибактам ожидаемо обладал высокой активностью в отношении подавляющего большинства (95,5%) изолятов *Enterobacterales* – продуцентов сериновых карбапенемаз, прежде всего ОХА-48 – доминирующей группы карбапенемаз в России. Выявленные на протяжении исследования (в 2018–2019 гг. и в 2020 г.) изменения частоты резистентности к цефтазидиму-авибактаму (с 7,8% до 9,6% у *Enterobacterales* и с 38,4% до 30,2% у *P. aeruginosa*) наиболее вероятно отражают тенденции постепенного роста распространенности MBL группы NDM у *Enterobacterales* и уменьшения распространенности MBL группы VIM у *P. aeruginosa*.

В заключение следует отметить, что представленные результаты исследований, проведенных в клинических микробиологических лабораториях, существенно дополняют, уточняют и актуализируют имеющиеся данные о состоянии антибиотикорезистентности основных грамотрицательных возбудителей инфекций в лечебных учреждениях России и демонстрируют высокую активность цефтазидима-авибактама по сравнению с препаратами группы цефалоспоринов и карбапенемов, традиционно используемыми для терапии инфекций у госпитализированных пациентов.

Литература

- Zhanel G.G., Lawson C.D., Adam H., Schweizer F., Zelenitsky S., Lagacé-Wiens P.R.S., et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013;73(2):159-177. DOI: 10.1007/s40265-013-0013-7
- Livermore D.M., Meunier D., Hopkins K.L., Doumith M., Hill R., Pike R., et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015-16. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):648-657. DOI: 10.1093/jac/dkx438
- Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Pascual A. Treatment of infections caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):e00079-17. DOI: 10.1128/CMR.00079-17
- Stewart A., Harris P., Henderson A., Paterson D. Treatment of infections by OXA-48-Producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e01195-18. DOI: 10.1128/AAC.01195-18
- Karaiskos I., Galani I., Souli M., Giamarellou H. Novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(2):133-149. DOI: 10.1080/17425255.2019.1563071
- Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69(7):S565-S575. DOI: 10.1093/cid/ciz830
- 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):e00115-20. DOI: 10.1128/CMR.00115-20
- Daikos G.L., da Cunha C.A., Rossolini G.M., Stone G.G., Baillon-Plot N., Tawadrous M., et al. Review of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(9):1126. DOI: 10.3390/antibiotics10091126
- Tompkins K., van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant *Enterobacterales* infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2053-2068. DOI: 10.1007/s10096-021-04296-1
- Zhang H., Liang B., Wang J., Cai Y. Non-carbapenem β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for

- urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;58(4):106410. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106410
11. Soriano A., Carmeli Y., Omrani A.S., Moore L.S.P., Tawadrous M., Irani P. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review. *Infect Dis Ther*. 2021;1-46. DOI: 10.1007/s40121-021-00507-6
 12. Sternbach N., Leibovici Weissman Y., Avni T., Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(8):2021-2029. DOI: 10.1093/jac/dky124
 13. Bassetti M., Vena A., Castaldo N., Righi E., Peghin M. New antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(2):177-186. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000438
 14. Chen M., Zhang M., Huang P., Lin Q., Sun C., Zeng H., et al. Novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus alternative antibiotics for the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(2):111-120. DOI: 10.1080/14787210.2018.1429912
 15. Buckman S.A., Krekel T., Muller A.E., Mazuski J.E. Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(17):2341-2349. DOI: 10.1080/14656566.2016.1249847
 16. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., Bouchillon S.K., de Jonge B.L.M., Stone G.G., Sahn D.F. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Asia-Pacific countries: results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(7):e02569-17. DOI: 10.1128/AAC.02569-17
 17. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M., Bouchillon S.K., de Jonge B.L.M., Stone G.G., Sahn D.F. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin American countries: results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4):e01814-18. DOI: 10.1128/AAC.01814-18
 18. Aitken S.L., Tarrand J.J., Deshpande L.M., Tverdek F.P., Jones A.L., Shelburne S.A., et al. High rates of nonsusceptibility to ceftazidime-avibactam and identification of New Delhi Metallo- β -Lactamase production in *Enterobacteriaceae* bloodstream infections at a major cancer center. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):954-958. DOI: 10.1093/cid/ciw398
 19. Horcajada J.P., Montero M., Oliver A., Sorlí L., Luque S., Gómez-Zorrilla S., et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00031-19. DOI: 10.1128/CMR.00031-19
 20. Kazmierczak K.M., de Jonge B.L.M., Stone G.G., Sahn D.F. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of *Pseudomonas aeruginosa* collected in European countries: INFORM global surveillance 2012-15. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2777-2781. DOI: 10.1093/jac/dky267
 21. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Shek E.A., 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(4):273-279. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В. 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(4):273-279.)
 22. Edelstein M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015-2016». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):160-170. Russian. (Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):160-170.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.160-170
 23. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., Mikotina A.V. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015-2016». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Шек Е.А. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159
 24. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):37-41. Russian. (Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: ре-

- зультаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):37-41.)
25. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Shek E.A., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* Isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2014;16(4):254-265. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(4):254-265.)
 26. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnic A.V., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):49-56. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):49-56.)
 27. Shaidullina E.R., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Antimicrobial resistance of nosocomial carbapenemase-producing *Enterobacterales* in Russia: results of surveillance, 2014-2016. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(4):362-369. Russian. (Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопroduцирующих штаммов *Enterobacterales* в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(4):362-369.) DOI: 10.36488/cmac.2018.4.362-369
 28. Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V., Tapalski D.V., Azizov I.S., D'souza J.W., 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(2):132-152. Russian. (Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В., Тапальский Д.В., Азизов И.С., Д'соза Д.В. и соавт. Распространённость и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло- β -лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(2):132-152.)
 29. Vocharova Y., Savinova T., Lazareva A., Polikarpova S., Gordinskaya N., Mayanskiy N., et al. Genotypes, carbapenemase carriage, integron diversity and oprD alterations among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105899. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105899
 30. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., D'souza J.W., Tapalski D.V., Azizov I.S., 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70168-3
 31. Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A., Edelstein M.V., Kozlov R.S., Dekhnic A.V. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(3):164-171. Russian. (Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164-171.) DOI: 10.36488/cmac.2018.3.164-171
 32. Russian Federation Government Executive Order № 2406-p.on 12 October 2019: On the approval of the list of vital and essential medicines for medical use for 2020. Available at: <http://government.ru/docs/38100/>. Accessed October 11, 2021. Russian. (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р. об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год. Доступно по адресу: <http://government.ru/docs/38100/>. Ссылка активна на 11 октября 2021 г.)
 33. EUCAST. Disk diffusion - Manual v 9.0, 2021. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2021_manuals/Manual_v_9.0_EUCAST_Disk_Test_2021.pdf. Accessed October 11, 2021.
 34. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 11.0, 2021. Available at: www.eucast.org. Accessed October 11, 2021.
 35. IACMAC. Guidelines. Antimicrobial susceptibility testing in microorganisms, 2021-01. Available at: www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf. Accessed October 11, 2021. Russian. (МАКМАХ. Рекомендации "Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)". Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf 2021. Ссылка активна на 11 октября 2021 г.)
 36. Kim S.Y., Hong S.G., Moland E.S., Thomson K.S. Convenient test using a combination of chelating agents for detection of metallo- β -lactamases in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2798-2801. DOI: 10.1128/JCM.02486-06
 37. Tsakris A., Poulou A., Themeli-Digalaki K., Voulgari E.,

- Pittaras T., Sofianou D., et al. Use of boronic acid disk tests to detect extended- spectrum beta-lactamases in clinical isolates of KPC carbapenemase-possessing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3420-3426. DOI: 10.1128/JCM.01314-09
38. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015;10(3):e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690
39. Pierce V.M., Simner P.J., Lonsway D.R., Roe-Carpenter D.E., Johnson J.K., Brasso W.B., et al. Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection of carbapenemase production among *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* 2017;55(8):2321-2333. DOI: 10.1128/JCM.00193-17
40. Sfeir M.M., Hayden J.A., Fauntleroy K.A., Mazur C., Johnson J.K., Simner P.J., et al. EDTA-Modified Carbapenem inactivation method: a phenotypic method for detecting metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol.* 2019;57(5):e01757-18. DOI: 10.1128/JCM.01757-18
41. Nordmann P., Poirel L., Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1503-1507. DOI: 10.3201/eid1809.120355
42. Dortet L., Poirel L., Nordmann P. Rapid detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3773-3776. DOI: 10.1128/JCM.01597-12
43. Zhu Y., Jia P., Li X., Wang T., Zhang J., Zhang G., et al. Carbapenemase detection by NG-Test CARBA 5-a rapid immunochromatographic assay in carbapenem-resistant *Enterobacteriales* diagnosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(9):769. DOI: 10.21037/atm-20-8216
44. Baeza L.L., Pfennigwerth N., Greissl C., Göttig S., Saleh A., Stelzer Y., et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in *Enterobacteriales* with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1286.e9-1286.e15. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.003
45. EUCAST. QC tables v 11.0, 2021. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/QC/v_11.0_EUCAST_QC_tables_routine_and_extended_QC_pdf.pdf. Accessed October 11, 2021.
46. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2019;21(2):119-124. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):119-124). DOI: 10.36488/смас.2019.2.119-124
47. Ducloux G., Fabry J., Nicolle L. Prevention of hospital acquired infections: a practical guide. World Health Organization 2002, 2nd ed. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67350>. Accessed October 11, 2021.
48. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-332. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
49. Cornaglia G., Hryniewicz W., Jarlier V., Kahlmeter G., Mittermayer H., Stratchounski L., et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(4):349-383. DOI: 10.1111/j.1198-743X.2004.00887.x
50. World Health Organization Regional Office for Europe. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020. Available at: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf. Accessed October 11, 2021.
51. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Vinogradova A.G., Avramenko A.A., Sukhorukova M.V., Malhotra-Kumar S., et al. AMRmap: an interactive web platform for analysis of antimicrobial resistance surveillance data in Russia. *Front Microbiol.* 2021;12:620002. DOI: 10.3389/fmicb.2021.620002