

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 биопенему 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.

In vitro чувствительность к биापенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России

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., Эдельштейн М.В.

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

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич
Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Ключевые слова: биापенем, карбапенемы, имипенем, меропенем, эртапенем, Enterobacterales, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

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

Внешнее финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке независимого медицинского гранта компании ООО «АлФарма».

Цель. Изучить *in vitro* активность биापенема в сравнении с другими используемыми в клинической практике карбапенемами в отношении выделенных в различных регионах России клинических изолятов Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., включая изоляты, имеющие приобретенные механизмы ферментативной устойчивости к бета-лактамам антибиотикам.

Материалы и методы. В исследование включено 3139 клинических изолятов Enterobacterales, 793 – *P. aeruginosa* и 634 – *Acinetobacter* spp., выделенных от госпитализированных пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями в 2018-2019 гг. в 63 лечебных учреждениях в 35 городах различных регионов России. Определение чувствительности к антибиотикам проводили путем определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) для каждого микроорганизма методом разведений в жидкой питательной среде в соответствии с ISO 20776-1:2006 и Национальным стандартом ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Наличие генов наиболее распространенных карбапенемаз (MBL: VIM-, IMP- и NDM-типов; OXA-48; KPC) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс®» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Для обработки, анализа и визуализации данных использовалась платформа AMRcloud (www.amrcloud.net).

Результаты. Среди всех протестированных изолятов *Escherichia coli* значения МПК_{50/90} составили для биापенема 0,06/0,125 мг/л, для имипенема – 0,125/0,25 мг/л, для меропенема – 0,06/0,06 мг/л. При сопоставимых с биапением значениях МПК_{50/90} эртапенема (0,015/0,125 мг/л), большее число нозокомиальных изолятов *E. coli* имели высокие значения МПК (> 4 мг/л) эртапенема (3,6%), чем биапенема (2,6%). Для *Klebsiella pneumoniae* значения МПК_{50/90} составили для биапенема 0,5/16 мг/л при соответствующих значениях для имипенема и меропенема – 0,5/32 мг/л. При этом значения МПК_{50/90} эртапенема были 2/32 мг/л. Устойчивость к оксимино-бета-лактамам значимо не снижала чувствительность энтеробактерий к биапению. В отношении 321 карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae* (OXA-48 – 63,9%, NDM – 27,7%) биапением не имел значимых преимуществ перед имипенемом и меропенемом. Значения МПК_{50/90} нозокомиальных и внебольничных изолятов *P. aeruginosa* составили для биапенема 8/64 мг/л и 0,5/16 мг/л при соответствующих значениях для имипенема – 8/128 мг/л и 1/16 мг/л, для меропенема – 16/64 мг/л и 0,5/32 мг/л. Все карбапенемы, включая биапенем, обладали низкой активностью в отношении карбапенемазопродуцирующих изолятов *P. aeruginosa*. Значения МПК_{50/90} *Acinetobacter* spp. составили для биапенема 64/128 мг/л, для имипенема – 64/128 мг/л, для меропенема – 128/128 мг/л.

Выводы. Исходя из распределения МПК, значений МПК_{50/90}, вне зависимости от наличия различных механизмов ферментативной устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, *in vitro* активность биапенема в отношении российских изолятов Enterobacterales, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. сравнима с таковой имипенема и меропенема.

Original Article

In vitro activity of biapenem and other carbapenems against Russian clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., and Enterobacterales

Kozlov R.S., Azizov I.S., Dekhnich A.V., Ivanchik N.V., Kuzmenkov A.Yu., Martinovich A.A., Mikotina A.V., Sukhorukova M.V., Trushin I.V., Edelstein M.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Козлов Р.С. и соавт.

Contacts:

Andrey V. Dekhnic

E-mail: Andrey.Dekhnic@antibiotic.ru

Key words: biapenem, carbapenems, meropenem, imipenem, ertapenem, Enterobacterales, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.

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

External funding source: microbiological data for this project were collected with the financial support of an independent medical grant from ALPHARMA.

Objective. To evaluate *in vitro* activity of biapenem and other clinically available carbapenems against Russian clinical isolates of Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., including isolates with acquired fermentative mechanisms of resistance to β -lactams.

Materials and Methods. A total of 3139 Enterobacterales isolates, 793 *P. aeruginosa* isolates and 634 *Acinetobacter* spp. isolates from hospitalized patients in 63 hospitals from 35 Russian cities were included in the study during 2018-2019. Minimal inhibitory concentrations (MIC) for biapenem and other antimicrobials were determined in accordance with ISO 20776-1:2006. Carbapenemase genes were detected by commercially available real-time PCR kits AmpliSens® MDR KPC/OXA-48-FL and AmpliSens® MDR MBL-FL (Central Research Institute of Epidemiology, Russia). Data analysis and reporting was performed using AMRcloud online platform (www.amrcloud.net).

Results. For all tested *Escherichia coli* isolates MIC_{50/90} were 0.06/0.125 mg/l for biapenem, 0.125/0.25 mg/l for imipenem, and 0.06/0.06 mg/l for meropenem. When MIC_{50/90} for ertapenem (0.015/0.125 mg/l for all isolates tested) were comparable to those of biapenem, a greater number of nosocomial *E. coli* isolates had MIC >4 mg/l for ertapenem (3.6%) than for biapenem (2.6%). MIC_{50/90} of *Klebsiella pneumoniae* for biapenem were 0.5/16 mg/l, for both imipenem and meropenem – 0.5/32 mg/l, for ertapenem – 2/32 mg/l. Resistance to oxyimino- β -lactams had no significant influence on activity of biapenem against Enterobacterales isolates. For 321 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates (OXA-48 – 63.9%, NDM – 27.7%) biapenem has shown no advantages over imipenem and meropenem. МПК_{50/90} for nosocomial and community-acquired *P. aeruginosa* isolates were 8/64 mg/l and 0.5/16 mg/l for biapenem, 8/128 mg/l and 1/16 mg/l – for imipenem, 16/64 mg/l and 0.5/32 mg/l – for meropenem. All carbapenems, including biapenem, had very low *in vitro* activity against carbapenemase-producing *P. aeruginosa* isolates. МПК_{50/90} of *Acinetobacter* spp. were 64/128 mg/l for biapenem, 64/128 mg/l – for imipenem, and 128/128 mg/l – for meropenem.

Conclusions. According to the MIC distributions and MICs_{50/90} values independently of the presence of fermentative mechanisms of resistance to β -lactams, *in vitro* activity of biapenem against Russian clinical isolates of Enterobacterales, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. was comparable to those of imipenem and meropenem.

Введение

Биапенем, антибиотик из группы карбапенемов, был разработан компанией Lederle Japan (совместное предприятие компаний Суанамид и Takeda) и с 2002 г. использовался в Японии для лечения инфекций нижних дыхательных путей, инфекций мочевых путей и интраабдоминальных инфекций [1]. В 2021 г. биапенем был одобрен для клинического применения в РФ.

В целом, при общем сходстве с другими антисинегнойными карбапенемами, биапенем имеет ряд небольших отличий. Так, например, биапенем более устойчив к гидролизу почечной дегидропептидазой-I, чем имипенем и меропенем [2], а также менее нейротоксичен в сравнении с рядом других бета-лактамов, включая имипенем, цефепим и цефазолин [3].

Что касается *in vitro* активности биапенема, то в целом ее спектр сопоставим с таковым других антисинегнойных карбапенемов. Но данные по *in vitro* активности в основном базируются на исследованиях, проведенных двадцать и более лет назад. Недостаточен объем информации по зависимости активности от тех или иных механизмов устойчивости, нет сведений по чувствительности к биапенему штаммов, распространенных в России.

Цель данного исследования – изучить *in vitro* активность биапенема в сравнении с другими используемыми в клинической практике карбапенемами в отношении выделенных в различных регионах России клинических изолятов Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., включая изоляты, имеющие приобретенные механизмы ферментативной устойчивости к бета-лактамам антибиотикам.

Материалы и методы

Всего в исследование включено 4584 клинических изолята Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., выделенных от госпитализированных пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями в 2018–2019 гг. Клинический материал у пациентов забирали при наличии клинически и лабораторно подтвержденного инфекционного процесса. Из исследования исключались штаммы одного вида, выделенные повторно от одного пациента.

В НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Смоленск, Россия) проводилась реидентификация 100% штаммов микроорганизмов методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, определение чувствительности к биапенему и другим используемым в РФ карбапенемам референтным методом микроразведений в жидкой питательной среде (ISO 20776-1:2006; Национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010), а также выявление продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз с помощью фенотипических и молекулярно-генетических методов.

До момента тестирования штаммы хранили в триптиказо-соевом бульоне (bioMérieux, Франция) с добавлением 30% глицерина при температуре –70°C.

Для обработки, анализа и визуализации данных использовалась платформа AMRcloud (www.amrcloud.net) [4].

Центры-участники

В исследование были включены изоляты из 63 лечебных учреждений, расположенных в 35 городах различных регионов России.

Всего в исследование было включено 4584 изолята, из которых 68,5% составили представители порядка Enterobacterales (n = 3139), 17,7% – *Pseudomonas* spp. (n = 811), 13,8% – *Acinetobacter* spp. (n = 634). Из представителей порядка Enterobacterales 60,6% изолятов были выделены от пациентов с нозокомиальными инфекциями (НИ), 39,3% – от пациентов с внебольничными инфекциями (ВИ), для 0,1% изолятов тип инфекции указан не был; соответствующие цифры для *P. aeruginosa* составили 74,6%, 25,0% и 0,4%; для *Acinetobacter* spp. – 89,3%, 10,1% и 0,6%.

Структура клинического материала

Распределение изолятов в зависимости от локализации инфекции представлено в Таблице 1.

Определение чувствительности к антибиотикам

Определение чувствительности к антибиотикам проводили путем определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) для каждого микроорганизма методом разведений в жидкой питательной среде в соответствии с ISO 20776-1:2006 и Национальным стандартом ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [5, 6]. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями EUCAST v.11.0 (2021) [7]. Для контроля качества определения чувствительности использовали контрольные штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Для описания активности биопенема и других карбапенемов в отношении изолятов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС и AmpC бета-лактамазы, был проведен анализ их активности в зависимости от чувствительности к оксимино-бета-лактамам (ОИБЛ). Соответственно, наличие устойчивости хотя бы к одному ОИБЛ (азтреонам, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) считалось маркером продукции БЛРС и/или AmpC бета-лактамаз.

Таблица 1. Распределение исследованных изолятов по локализации инфекции (% от общего числа изолятов по группам)

Локализация инфекции	Enterobacterales	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
Инфекции дыхательных путей	22,7	35,8	46,4
Интраабдоминальные инфекции	22,1	15,3	13,7
Инфекции мочевых путей	38,6	15,7	8,5
Инфекции кожи и мягких тканей	11,8	23,2	17,2
Инфекции кровотока	2,9	5,4	9,6
Инфекции костей и суставов	1,4	4,3	2,5
Другая локализация	0,5	0,3	2,1

Для выявления генов, кодирующих наиболее распространенные бета-лактамазы класса А – TEM-, SHV- и CTX-M-типов, использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с ранее описанными праймерами. Принадлежность CTX-M бета-лактамаз к одному из 5 известных генетических кластеров (CTX-M-1-, CTX-M-2-, CTX-M-9-, CTX-M-8- и CTX-M-25-родственных ферментов) определяли с помощью анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ПЦР-продуктов (ПЦР-ПДРФ). Для идентификации БЛРС SHV-типа использовали мультиплексную ПЦР в режиме реального времени с четырьмя MGB Eclipse зондами (Epoch Biosciences, США), комплементарными участкам, мутации в которых определяют расширенный спектр активности (кодоны: 146, 149, 156, 179, 238 и 240, согласно стандартной нумерации R. Ambler для бета-лактамаз класса А).

Продукцию карбапенемаз определяли с помощью метода инактивации карбапенемов (CIM). Наличие генов наиболее распространенных карбапенемаз (MBL: VIM-, IMP- и NDM-типов; OXA-48; KPC) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс®» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) и системы RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия). Штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* из коллекции НИИАХ, продуцирующие известные карбапенемазы перечисленных типов, были использованы в качестве положительных контролей.

Результаты

Enterobacterales

Видовой состав представителей порядка Enterobacterales, включенных в исследование, приведен в Таблице 2.

Частота устойчивости к антибиотикам (для которых доступны критерии интерпретации результатов определения чувствительности EUCAST v.11.0) всех протестированных изолятов энтеробактерий составила: цефтазидим/авибактам – 4,6%, тигециклин – 7,7%, имипенем – 8,6%, меропенем – 8,8%, колистин – 11,2%, амикацин – 14,8%, эртапенем – 15,4%, пиперациллин/тазобактам – 25,6%, гентамицин – 31,0%, цефепим – 40,3%, цефтазидим – 43,6%, ципрофлоксацин – 55,3%, амоксициллин/клавуланат – 59,2%.

Распределение значений МПК биопенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для всех изолятов Enterobacterales представлено на Рисунке 1.

Далее данные будут представлены только по двум видам энтеробактерий – *E. coli* и *K. pneumoniae*, учитывая существенно большее количество исследованных изолятов в сравнении с другими видами.

Escherichia coli

Из 1850 протестированных изолятов *E. coli* 866 (46,8%) были выделены от пациентов с НИ, 981 (53,0%) – от пациентов с ВИ (для 3 изолятов тип инфекции указан не был).

Частота устойчивости к антибиотикам (для которых

Таблица 2. Видовой состав представителей порядка Enterobacterales, включенных в исследование (n = 3139)

Вид микроорганизма	Количество (%) изолятов
<i>Escherichia coli</i>	1850 (58,94)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	735 (23,42)
<i>Proteus mirabilis</i>	155 (4,94)
<i>Enterobacter cloacae</i>	122 (3,89)
<i>Serratia marcescens</i>	66 (2,1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	56 (1,78)
<i>Citrobacter freundii</i>	24 (0,76)
<i>Enterobacter asburiae</i>	23 (0,73)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	20 (0,64)
<i>Morganella morganii</i>	19 (0,61)
<i>Klebsiella variicola</i>	17 (0,54)
<i>Proteus vulgaris</i>	9 (0,29)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	6 (0,19)
<i>Enterobacter ludwigii</i>	5 (0,16)
<i>Enterobacter kobei</i>	4 (0,13)
<i>Citrobacter braakii</i>	3 (0,1)
<i>Enterobacter xiangfangensis</i>	3 (0,1)
<i>Pantoea agglomerans</i>	3 (0,1)
<i>Proteus hauseri</i>	3 (0,1)
<i>Serratia ureilytica</i>	3 (0,1)
<i>Atlantibacter hermannii</i>	2 (0,06)
<i>Serratia liquefaciens</i>	2 (0,06)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (0,03)
<i>Enterobacter sp.</i>	1 (0,03)
<i>Escherichia vulneris</i>	1 (0,03)
<i>Hafnia alvei</i>	1 (0,03)
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1 (0,03)
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1 (0,03)
<i>Proteus penneri</i>	1 (0,03)
<i>Providencia rettgeri</i>	1 (0,03)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (0,03)

доступны критерии интерпретации результатов определения чувствительности EUCAST v.11.0) всех протестированных изолятов *E. coli* составила: цефтазидим/авибактам – 1,1%, имипенем – 1,1%, меропенем – 1,7%, колистин – 1,8%, эртапенем – 3,5%, тигециклин – 7,8%, пиперацillin/тазобактам – 11,9%, гентамицин – 22,2%, цефепим – 31,2%, цефтазидим – 35,5%, амоксициллин/клавуланат – 46,7%, ципрофлоксацин – 49,5%.

Распределение значений МПК биопенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для всех протестированных изолятов *E. coli* представлено на Рисунке 2. Значения МПК_{50/90} для вышеуказанных карба-

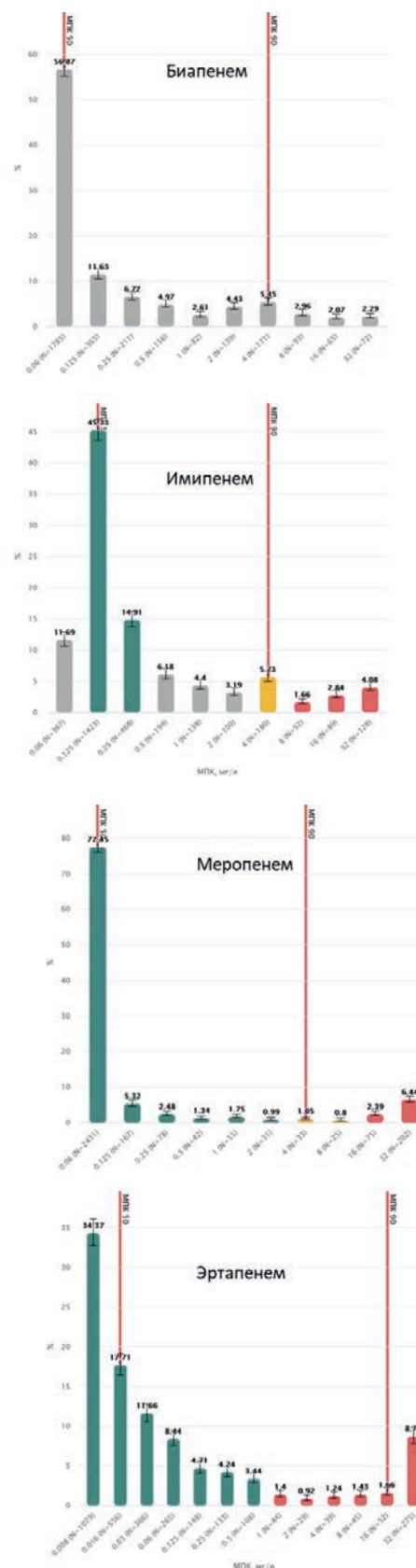


Рисунок 1. Распределение МПК биопенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для всех изолятов Enterobacterales (n = 3139)

пенемов составили 0,06/0,125 мг/л, 0,125/0,25 мг/л, 0,06/0,06 мг/л и 0,016/0,125 мг/л соответственно.

Среди штаммов, устойчивых к ОИБЛ (цефалоспорины 3-4 поколения и азтреонам), чувствительность к меропенему и имипенему сохраняли все изоляты, устойчивыми к эртапенему были 3,4% изолятов. В целом, по распределению значений МПК в отношении штаммов *E. coli*, резистентных к ОИБЛ, биापенем был сопоставим с имипенемом и меропенемом (Рисунок 3).

Продукция карбапенемаз была установлена у 21 (1,1%) изолята *E. coli* (19 – NDM, 2 – OXA-48). Учитывая незначительное количество карбапенемазопродуцирующих изолятов, данные по активности антибиотиков в зависимости от наличия продукции карбапенемаз для *E. coli* не представлены.

Klebsiella pneumoniae

Из 735 протестированных изолятов *K. pneumoniae* 643 (87,5%) были выделены от пациентов с НИ, 92 (12,5%) – от пациентов с ВИ.

Частота устойчивости к антибиотикам (для которых доступны критерии интерпретации результатов определения чувствительности EUCAST v.11.0) всех протестированных изолятов *K. pneumoniae* составила: колистин – 5,4% (НИ – 5,9%, ВИ – 2,2%), цефтазидим/авибактам – 14,4% (НИ – 16,2%, ВИ – 2,2%), имипенем – 29,0% (НИ – 32,2%, ВИ – 6,5%), меропенем – 31,7% (НИ – 35,0%, ВИ – 8,7%), амикацин – 40,7%

(НИ – 44,2%, ВИ – 16,3%), эртапенем – 53,1% (НИ – 57,5%, ВИ – 21,7%), гентамицин – 53,1% (НИ – 56,5%, ВИ – 29,4%), пиперацillin/тазобактам – 72,0% (НИ – 76,7%, ВИ – 39,1%), цефепим – 76,7% (НИ – 80,9%, ВИ – 47,8%), азтреонам – 77,9% (НИ – 81,6%, ВИ – 52,2%), цефтазидим – 78,1% (НИ – 81,5%, ВИ – 54,4%), ципрофлоксацин – 83,0% (НИ – 86,9%, ВИ – 55,4%).

Распределение значений МПК биापенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для всех протестированных изолятов *K. pneumoniae* представлено на Рисунке 4. Значения МПК_{50/90} для вышеуказанных карбапенемов составили 0,5/16 мг/л, 0,5/32 мг/л, 0,5/32 мг/л и 2/32 мг/л соответственно.

Среди штаммов *K. pneumoniae*, не продуцирующих карбапенемазы и устойчивых к ОИБЛ (цефалоспорины 3-4 поколения и азтреонам), резистентными к имипенему, меропенему и эртапенему были 0,4%, 0,7% и 22,9% соответственно. В целом, по распределению значений МПК в отношении данной категории изолятов, биापенем был сопоставим с имипенемом (Рисунок 5).

Из включенных в исследование изолятов *K. pneumoniae* 408 (56%) не продуцировали карбапенемазы. Среди продуцентов карбапенемаз (n = 321, 44%), наиболее часто детектировались карбапенемазы группы OXA-48 (n = 205, 28,1%) и NDM (n = 89, 12,2%); ферменты группы KPC обнаруживались только у 1,9% штаммов (n = 14); 1,8% штаммов одновременно продуцировали карбапенемазы OXA-48 и NDM.

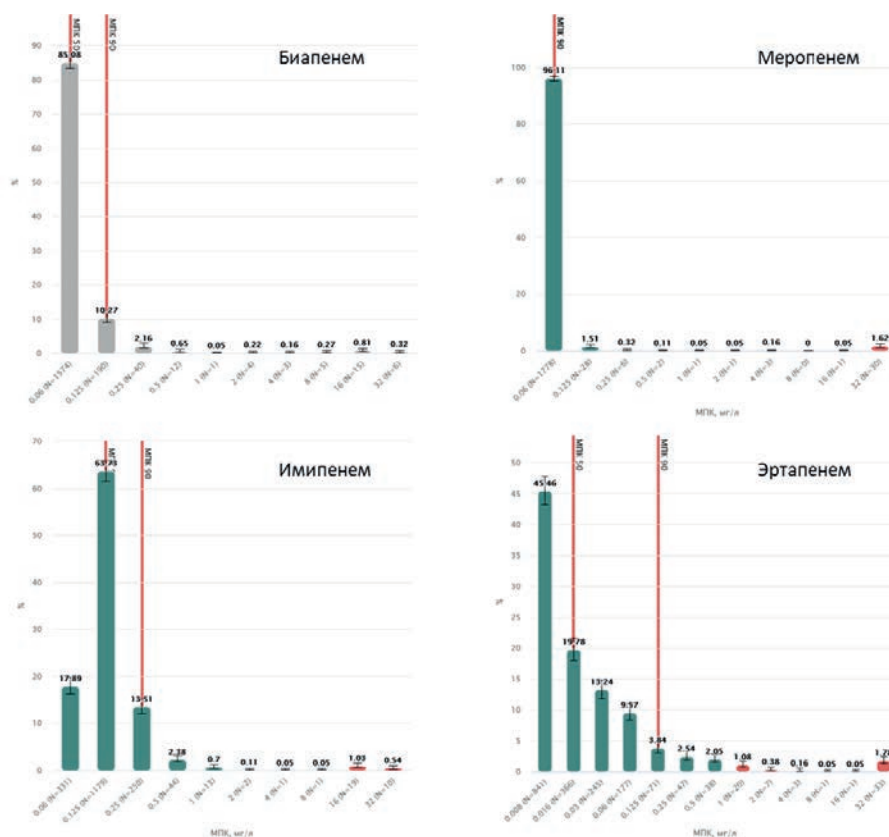


Рисунок 2. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для всех изолятов *E. coli* (n = 1850)

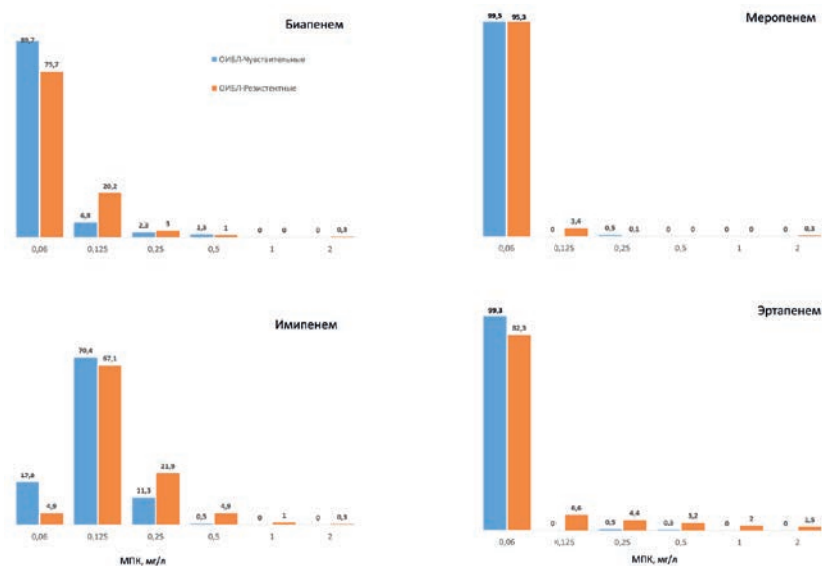


Рисунок 3. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для не продуцирующих карбапенемазы изолятов *E. coli* в зависимости от чувствительности к оксимино-бета-лактамам (ОИБЛ)

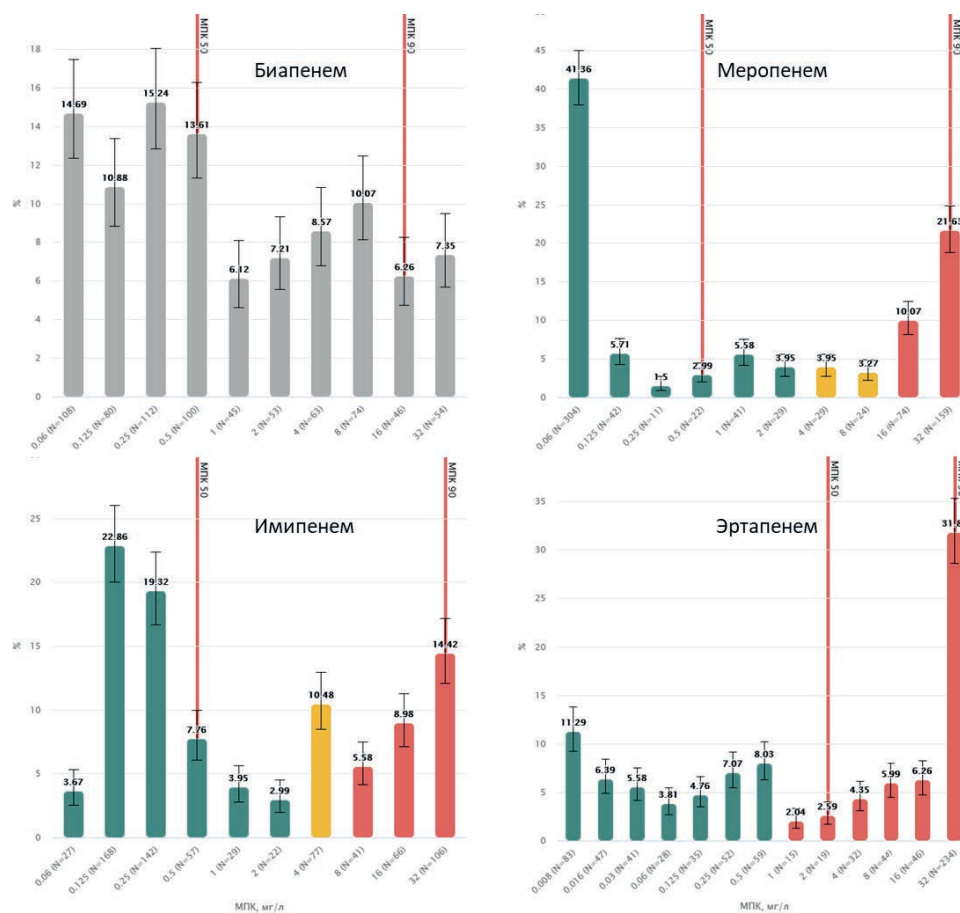


Рисунок 4. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для всех протестированных изолятов *K. pneumoniae* (n = 735)

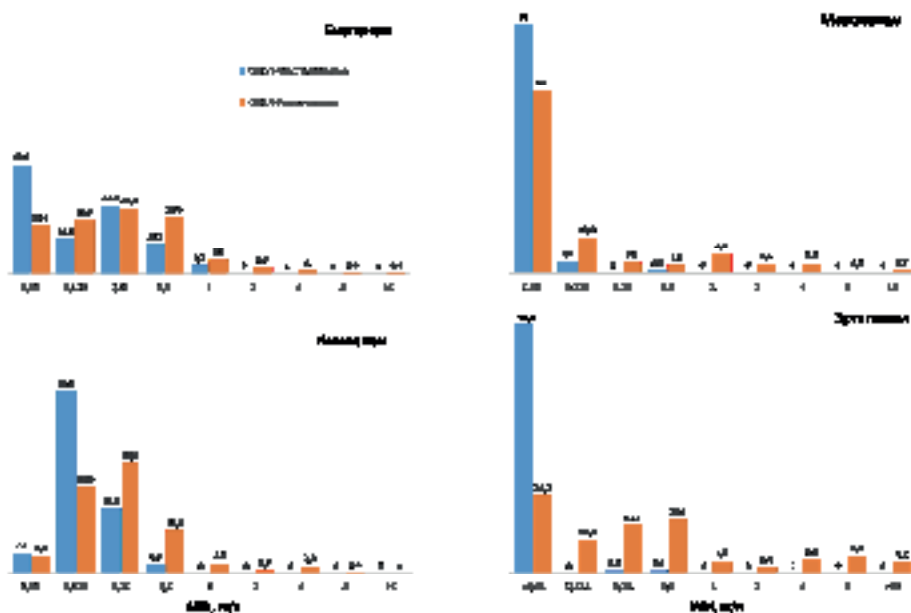


Рисунок 5. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом, меропенемом и эртапенемом для не продуцирующих карбапенемазы изолятов *K. pneumoniae* в зависимости от чувствительности к оксимино-бета-лактамам (ОИБЛ)

Распределение МПК биапенема для *K. pneumoniae* в зависимости от продукции карбапенемаз приведено на Рисунке 6. Значения МПК_{50/90} биапенема в зависимости от типа карбапенемаз составили: ОХА-48 – 4/16 мг/л, NDM – 8/32 мг/л, KPC – 32/32 мг/л, ОХА-48 + NDM – 32/32 мг/л. При этом значения МПК_{50/90} имипенема для продуцентов карбапенемаз были сходными: ОХА-48 – 4/32 мг/л, NDM – 32/32 мг/л, KPC – 32/32 мг/л, ОХА-48 + NDM – 32/32 мг/л.

Pseudomonas aeruginosa

Всего в исследование было включено 811 изолятов *Pseudomonas* spp., подавляющее большинство которых (n = 793, 97,8%) относились к виду *P. aeruginosa*.

Частота устойчивости к антибиотикам (для которых доступны критерии интерпретации результатов определения чувствительности EUCAST v.11.0) всех протестированных изолятов *P. aeruginosa* составила: колистин – 0,38%, цефтазидим/авибактам – 33,7%, цефтолозан/тазобактам – 35,6%, азтреонам – 39,6%, амикацин – 41,6%, меропенем – 44,4%, цефепим – 48,6%, имипенем – 49,9%, цефтазидим – 50,7%, ципрофлоксацин – 54,1%, пиперациллин/тазобактам – 54,9%.

Распределение значений МПК биапенема в сравнении с имипенемом и меропенемом для *P. aeruginosa*, а также зависимость распределения МПК биапенема от МПК имипенема и меропенема представлены на Рисунках 7–8.

Среди штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к ОИБЛ (цефалоспорины 3-4 поколения и азтреонам), резистентными к имипенему и меропенему были 78,3%, и 74,6%

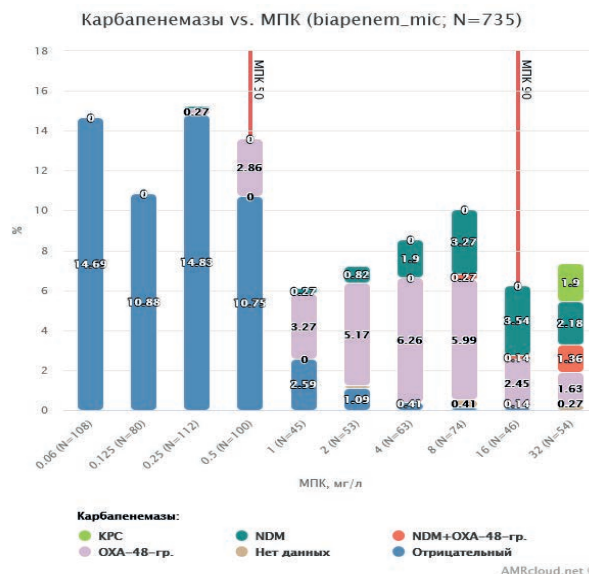


Рисунок 6. Распределение МПК биапенема для изолятов *K. pneumoniae* в зависимости от наличия продукции карбапенемаз (n = 735)

соответственно. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом и меропенемом для *P. aeruginosa* в зависимости от чувствительности к ОИБЛ представлено на Рисунке 9.

Acinetobacter spp.

Всего в исследование было включено 634 изолята *Acinetobacter* spp. Подавляющее большинство изолятов



Рисунок 7. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом и меропенемом для *P. aeruginosa*

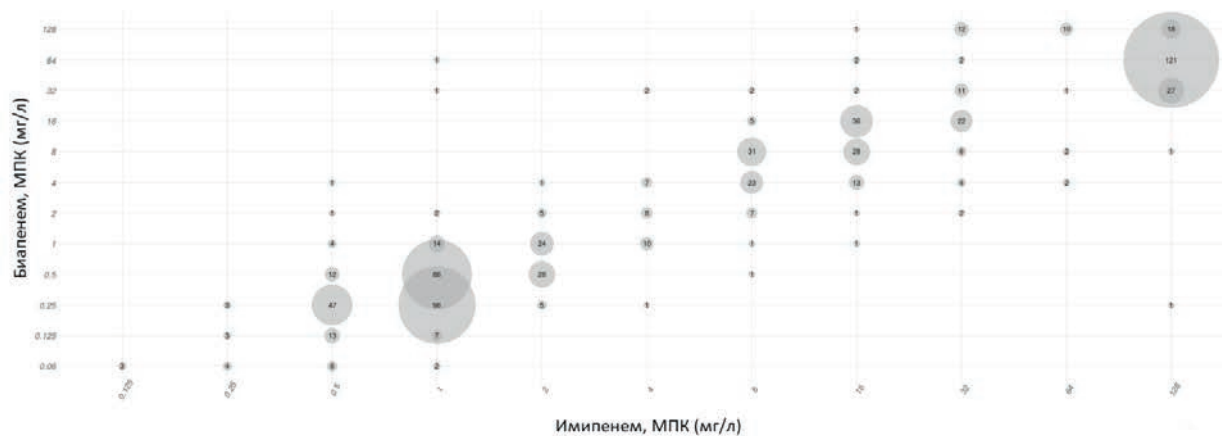


Рисунок 8. Зависимость распределения МПК биапенема от МПК имипенема (верхний график) и МПК меропенема (нижний график) для *P. aeruginosa*

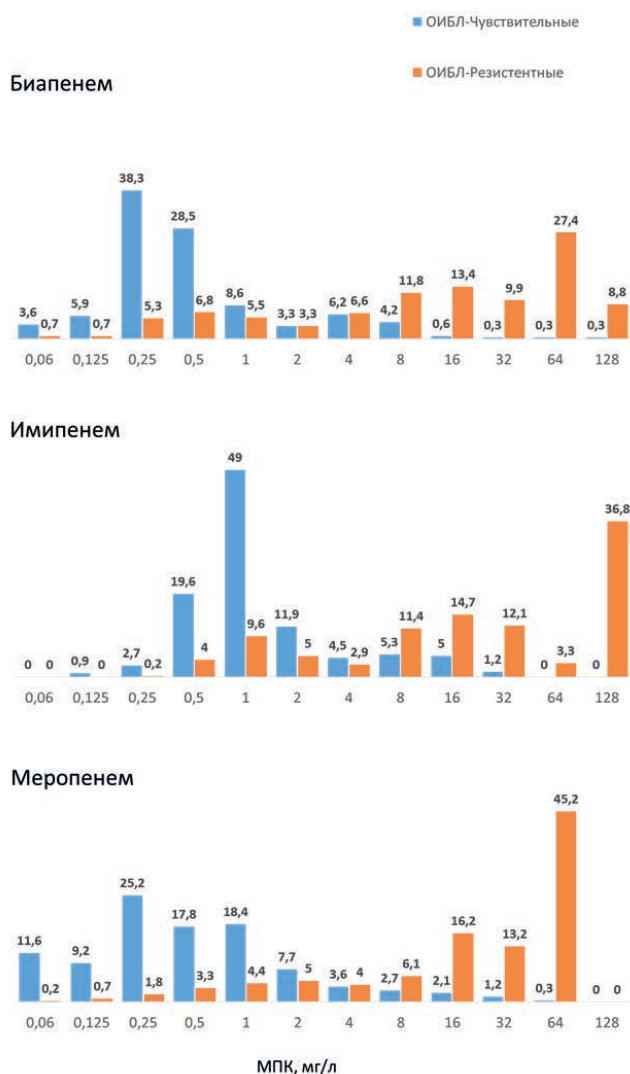


Рисунок 9. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом и меропенемом для *P. aeruginosa* в зависимости от чувствительности к оксимино-бета-лактамам (ОИБЛ)

(91,3%) относились к виду *Acinetobacter baumannii*, поэтому данные по чувствительности представлены только по этому виду. Поскольку большинство (91,4%) изолятов были выделены от пациентов с НИ, отдельный анализ чувствительности нозокомиальных и внебольничных изолятов не проводился.

Частота устойчивости к антибиотикам (для которых доступны критерии интерпретации результатов определения чувствительности EUCAST v.11.0) всех протестированных изолятов *A. baumannii* составила: колистин – 0,17%, ко-тримоксазол – 58,0%, гентамицин – 77,9%, меропенем – 82,2%, имипенем – 87,6%, амикацин – 89,0%, ципрофлоксацин – 97,4%.

Распределение значений МПК биапенема в сравнении с имипенемом и меропенемом для *A. baumannii*, а также зависимость распределения МПК биапенема

от МПК имипенема и меропенема представлены на Рисунках 10–11.

У большинства (80,2%) включенных в исследование изолятов *A. baumannii* была выявлена продукция карбапенемаз. Наиболее часто детектировались карбапенемазы группы OXA-24/40 (56,3%) и OXA-23 (21,1%). Частота продукции NDM ферментов со-

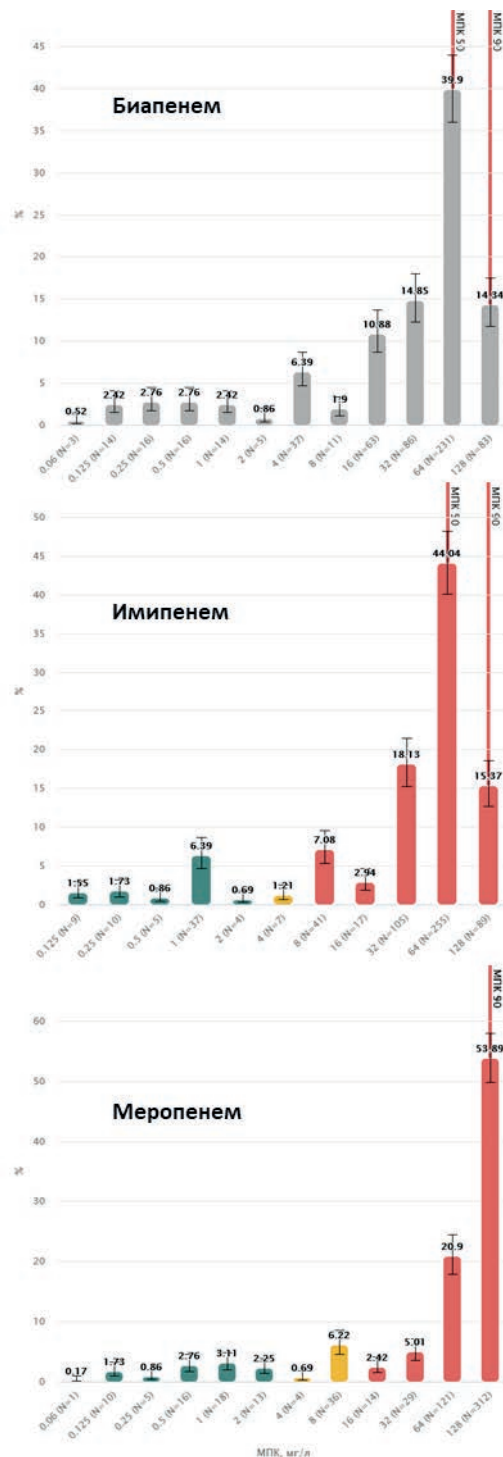


Рисунок 10. Распределение МПК биапенема в сравнении с имипенемом и меропенемом для *A. baumannii*

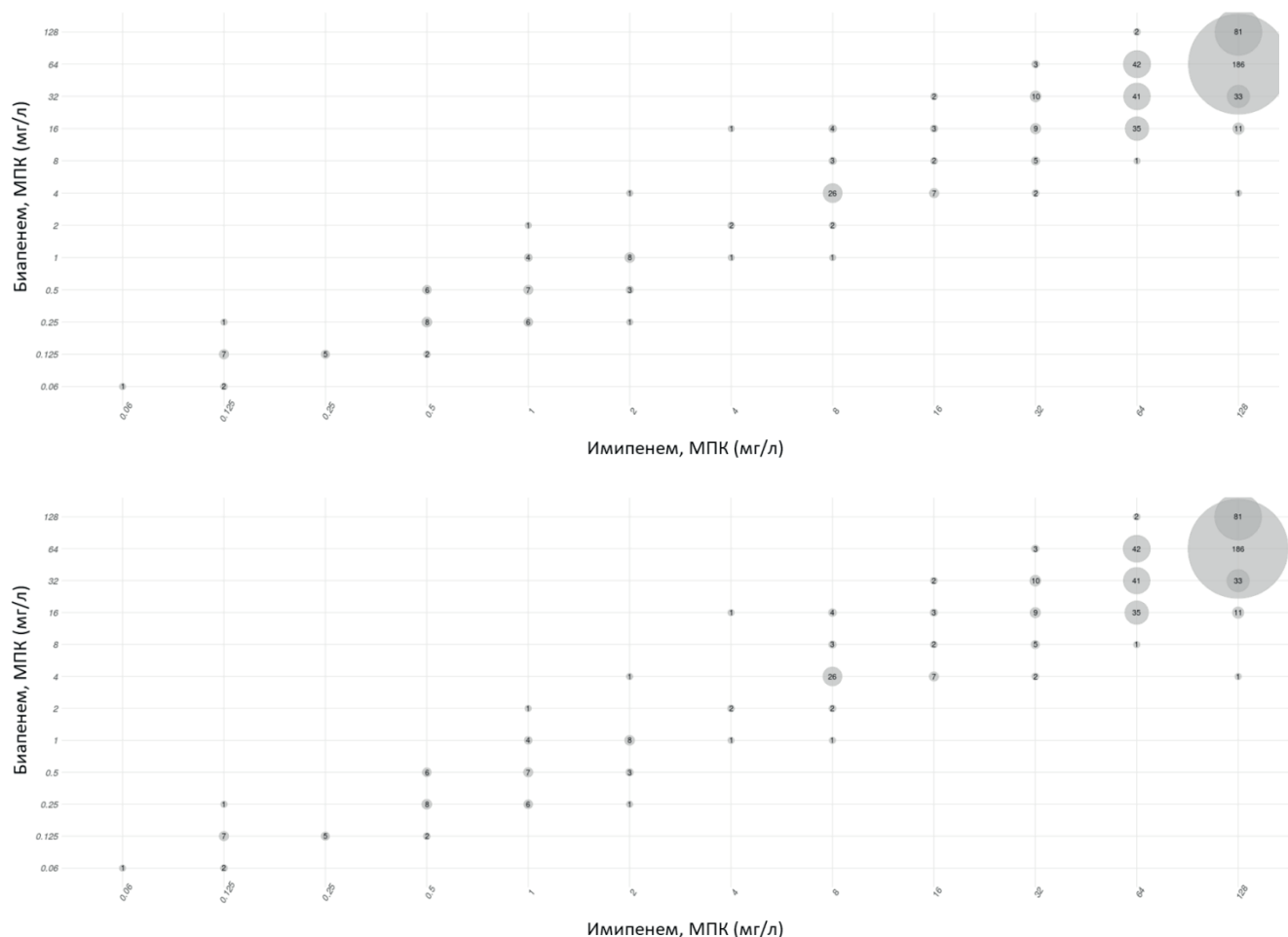


Рисунок 11. Зависимость распределения МПК биапенема от МПК имипенема (верхний график) и МПК меропенема (нижний график) для *A. baumannii*

ставляла 1,3%, GES-5 – 0,2%, сочетанная продукция ОХА-23 + ОХА-24/40 – 1,3%.

Распределение МПК биапенема в зависимости от наличия продукции карбапенемаз и их типа представлено на Рисунке 12.

Выводы

Учитывая отсутствие критериев интерпретации результатов определения чувствительности к биапенему в современных рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST) и Института США по клиническим лабораторным стандартам (CLSI), активность биапенема оценивалась путем сравнения показателей МПК_{50/90} и распределений МПК с таковыми для других карбапенемов.

Enterobacterales

Исходя из этиологии внебольничных и нозокомиальных инфекций в РФ, наибольший интерес представляет чувствительность к антибиотикам двух основных клинически значимых представителей порядка Enterobacterales – *E. coli* и *K. pneumoniae*.

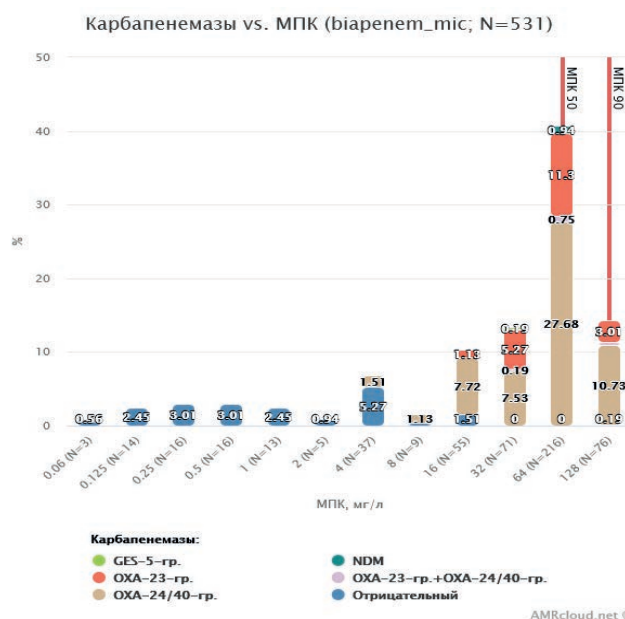


Рисунок 12. Распределение МПК биапенема в зависимости от наличия продукции карбапенемаз и их типа

E. coli

К клинически используемым карбапенемам – имипенему, меропенему и эртапенему – были чувствительны 97,0%, 96,8% и 94,7% нозокомиальных изолятов и 99,5%, 99,4% и 98,1% внебольничных изолятов *E. coli*.

In vitro активность биापенема была сопоставима с активностью имипенема и меропенема, как в отношении внебольничных, так и нозокомиальных изолятов данного микроорганизма. Так, суммарно в отношении всех протестированных штаммов (нозокомиальных штаммов и внебольничных штаммов) значения МПК₅₀/МПК₉₀ были идентичными и составили для биापенема 0,06/0,125 мг/л при соответствующих значениях для имипенема и меропенема 0,125/0,25 мг/л и 0,06/0,06 мг/л. При сопоставимых, в целом, с биапением значениях МПК₅₀/МПК₉₀ эртапенема (0,015/0,125 мг/л для всех изолятов), несколько большее количество нозокомиальных изолятов *E. coli* имели высокие значения МПК (>4 мг) эртапенема (3,6%), чем биапенема (2,6%).

Наличие устойчивости к ОИБЛ значимо не влияло на чувствительность *E. coli* к биапенему.

В исследование было включено очень небольшое число штаммов ($n = 21$) *E. coli*, продуцирующих карбапенемазы, 2 из которых являлись ОХА-48-положительными, 19 – NDM-положительными. Исходя из распределения значений МПК данных изолятов для карбапенемов, можно заключить, что биапением не имеет преимуществ перед другими карбапенемами в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов *E. coli*.

Таким образом, можно констатировать, что биапением обладает высокой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ штаммов *E. coli*, как внебольничных, так и нозокомиальных. Активность биапенема при этом сопоставима с активностью меропенема/имипенема и потенциально несколько превосходит активность эртапенема.

K. pneumoniae

К имипенему, меропенему и эртапенему были чувствительны 56,6%, 57,1% и 42,5% нозокомиальных изолятов и 88,0%, 89,1% и 78,3% внебольничных изолятов *K. pneumoniae*.

В отношении как внебольничных, так и нозокомиальных изолятов *in vitro* активность биапенема была сопоставима с активностью имипенема и меропенема. Так, значения МПК₅₀/МПК₉₀ внебольничных и нозокомиальных изолятов составили для биапенема 0,125/2 мг/л и 0,5/16 мг/л при соответствующих значениях для имипенема 0,25/4 мг/л и 1/32 мг/л, для меропенема – 0,06/4 мг/л и 1/32 мг/л. Эртапением уступал биапенему по *in vitro* активности в отношении *K. pneumoniae*. Так, значения МПК₉₀ эртапенема составили 16 мг/л для внебольничных изолятов и 32 мг/л для нозокомиальных изолятов.

Наличие устойчивости к ОИБЛ значимо не влияло на чувствительность *K. pneumoniae* к биапенему.

В исследование был включен 321 карбапенемазопродуцирующий штамм *K. pneumoniae*, большинство

из которых являлись ОХА-48-положительными (63,9%) и NDM-положительными (27,7%). Исходя из распределения значений МПК данных изолятов для карбапенемов, можно заключить, что биапением не имеет значимых преимуществ перед имипенемом и меропенемом в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* и не может расцениваться как препарат для лечения инфекций, вызываемых карбапенемазопродуцирующими штаммами данного патогена.

Таким образом, можно констатировать, что биапением обладает высокой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ внебольничных штаммов *K. pneumoniae*, тогда как активность всех карбапенемов, включая биапением, в отношении нозокомиальных изолятов данного возбудителя существенно снижена из-за высокой частоты продукции карбапенемаз. В целом, *in vitro* активность биапенема в отношении *K. pneumoniae* сопоставима с таковой меропенема/имипенема и превосходит активность эртапенема.

Pseudomonas aeruginosa

К используемому в клинической практике антисинегнойным карбапенемам – имипенему и меропенему – были резистентны 57,2% и 51,5% нозокомиальных изолятов и 27,6% и 22,5% внебольничных изолятов *P. aeruginosa*. В отношении как внебольничных, так и нозокомиальных изолятов *in vitro* активность биапенема была сопоставима с активностью имипенема и меропенема. Так, значения МПК₅₀/МПК₉₀ нозокомиальных и внебольничных изолятов составили для биапенема 8/64 мг/л и 0,5/16 мг/л при соответствующих значениях для имипенема 8/128 мг/л и 1/16 мг/л, для меропенема – 16/64 мг/л и 0,5/32 мг/л. Все карбапенемы обладали низкой активностью в отношении карбапенемазопродуцирующих изолятов *P. aeruginosa*.

Таким образом, можно констатировать, что биапением обладает высокой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ внебольничных штаммов *P. aeruginosa*, тогда как активность всех карбапенемов, включая биапением, в отношении нозокомиальных изолятов данного возбудителя существенно снижена, в основном из-за высокой частоты продукции карбапенемаз. В целом, *in vitro* активность биапенема в отношении *P. aeruginosa* сопоставима с таковой меропенема/имипенема.

Acinetobacter spp.

К используемому при инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.*, карбапенемам – имипенему и меропенему – были резистентны 80,3% и 75,4% изолятов соответственно.

In vitro активность биапенема в отношении *Acinetobacter spp.* была сопоставима с активностью имипенема и меропенема. Так, значения МПК₅₀/МПК₉₀ составили для биапенема 64/128 мг/л, для имипенема – 64/128 мг/л, для меропенема – 128/128 мг/л.

Таким образом, в целом, *in vitro* активность биапенема в отношении *Acinetobacter spp.* сопоставима с таковой меропенема/имипенема. При этом клинически до-

ступные карбапенемы обладают низкой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ штаммов *Acinetobacter* spp., в первую очередь из-за крайне высокой распространенности карбапенемаз.

Возможность оценки чувствительности к биапенему в клинической практике

Как указывалось выше, в актуальных версиях российских, европейских (EUCAST) и американских (CLSI) рекомендаций по определению чувствительности к антимикробным препаратам отсутствуют критерии интерпретации результатов определения чувствительности к биапенему. Ранее (в 1990-х гг.) использовавшиеся

критерии чувствительности (≤ 4 мг/л) и резистентности (> 8 мг/л) для биапенема [8] вряд ли можно считать безоговорочно актуальными исходя из современных представлений. Более того, в настоящее время отсутствует техническая возможность определения чувствительности к данному антибиотику в рутинной микробиологической практике. В то же время, на основании результатов проведенного исследования активности биапенема в сравнении с другими карбапенемами в отношении российских изолятов наиболее важных грамотрицательных патогенов можно сделать вывод, что чувствительность к имипенему может использоваться как суррогатный маркер биологической чувствительности к биапенему.

Литература

1. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs*. 2002;62:2221–34. DOI: 10.2165/00003495-200262150-00005
2. Hikida M, Kawashima K, Yoshida M, et al. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:129-34. DOI: 10.1093/jac/30.2.129
3. Day IP, Goudie J, Nishiki K, et al. Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. *Toxicol Lett* 1995; 76 (3):239-43. DOI: 10.1016/0378-4274(95)80008-2
4. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. 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., Козлов Р.С. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):119-124.) DOI: 10.36488/смач.2019.2.119-124
5. ISO 20776-1:2006 Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
6. National Standard GOST R ISO 20776-1-2010 Clinical laboratory research and *in vitro* diagnostic test systems. Investigation of the susceptibility of infectious agents and assessment of the functional characteristics of products for the study of susceptibility to antimicrobial agents. Part 1. Reference method for laboratory study of the activity of antimicrobial agents against fast-growing aerobic bacteria that cause infectious diseases. Russian. (Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.).
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) / Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 11.0, 2021. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed September, 2021.
8. Hoban D.J., Jones R.N., Yamane N., Frei R., Trilla A., Pignatari A.C. *In vitro* activity of three carbapenem antibiotics. Comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;17(4):299-305. DOI: 10.1016/0732-8893(93)90039-a