



УДК 615.015.8:577.18

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ ACINETOBACTER BAUMANNII К АНТИБИОТИКАМ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Буткевич В. В.¹, Жаворонок С. В.^{1,3}, Залуцкая О. М.², Зайцева В. Н.³,
Филонюк В. А.¹, Николенко Е. Н.², Анисько Л. А.^{1,3}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В период пандемии COVID-19 были опубликованы результаты различных исследований по всему миру, которые были посвящены актуальному направлению — изучению антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, где одним из ведущих микроорганизмов является *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*).

Количество резистентных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам в 2022 г. увеличилось для имипенема — $87,2 \pm 3,79$ % и меропенема — $85,9 \pm 3,94$ % по сравнению с 2019 г. для имипенема — $68,2 \pm 5,86$ % и меропенема — $70,1 \pm 5,76$ %. Доля резистентных клинических штаммов *A. baumannii* к карбапенемам выросла в 2022 г. в период COVID-19. Выявлен высокий уровень резистентности штаммов *A. baumannii* к колистину, где штаммы *A. baumannii* в период 2019–2021 гг. имели показатель резистентности 100 %.

Целью исследования было провести сравнительный анализ устойчивости среди выделенных от пациентов клинических штаммов *A. baumannii*. В исследовании участвовало 197 штаммов *A. baumannii*, которые были выделены в период 2019–2022 гг. из биологического материала (кровь, мокрота, моча) на фоне положительного ПЦР теста на COVID-19.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, резистентность, COVID-19.

Введение. Пандемия (COVID-19) вызвала большие проблемы для системы здравоохранения во всем мире. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 30 октября 2022 г. в мире было зарегистрировано 627 млн подтвержденных случаев и 6,5 млн смертей от COVID-19 [1]. На фоне сложившейся ситуации значительная часть смертей была обусловлена бактериальными осложнениями в основном представителями грамотрицательных бактерий с множественной устойчивостью и панрезистентностью к антибиотикам.

В начале 2022 г. был опубликован большой систематический анализ в журнале *Lancet* по бактериальной устойчивости к противомикробным препаратам, данные были представлены из 204 стран мира. В

первую пятерку вошли такие клинически значимые бактерии, как *A. baumannii*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Все они были причиной более 250 тыс. смертей, связанных с антибиотикорезистентностью. *A. baumannii* в 2019 г. занимала 4-е место по устойчивости к противомикробным препаратам [2].

При оказании медицинской помощи пациентам в отделениях различного профиля серьезную проблему доставляют грамотрицательные бактерии, особенно это касается отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Из всех видов *Acinetobacter* наиболее важным оппортунистическим патогеном является *A. baumannii*, входящий в 1-ю категорию по значимости согласно ВОЗ, его также внесли в сокращенную группу «ESKAPE» (*E. coli*, *S. aureus*,

K. pneumoniae, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*). Поэтому Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) относит *A. baumannii* к патогенам, которые подлежат эпиднадзору из-за быстрого распространения в лечебных учреждениях (ЛУ). В Республике Беларусь, по данным CAESAR, в 2018 г. больше всего штаммов *A. baumannii* приходилось на отделения ОРИТ и хирургии [3].

Исследование, которое провели среди медицинских работников отделений интенсивной терапии медицинского центра третичной медицинской помощи, показало, что 30,3 % случаев распространения и передачи штаммов *A. baumannii* выявлено от рук медицинского персонала пациенту. Также была определена множественная резистентность среди исследуемых штаммов *A. baumannii*, где из 77 штаммов 69 (90 %) обладали множественной устойчивостью [4].

Распространение *A. baumannii* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам связано не только с медицинским персоналом, но и с профилактическим назначением эмпирической антибиотикотерапии, которая не всегда являлась целесообразной и это потенциально увеличивало риск развития устойчивых форм микроорганизмов.

Цель работы — провести сравнительный анализ резистентности к антибиотикам клинических изолятов *A. baumannii*, которые вызвали вторичные бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование резистентности клинических изолятов *A. baumannii*, которые были выделены от госпитализированных пациентов с COVID-19, осложненным вторичной бактериальной инфекцией, Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», направленных из различных регионов Республики Беларусь в период с 2019 по 2022 г. Микробиологические данные получены из лабораторной информационной системы. Была проанализирована резистентность по антибиотикограммам 163 клинических изолятов *A. baumannii*.

Для установления видовой принадлежности 34 клинических изолятов *A. baumannii* идентификацию выполняли методом постановки биохимических тестов, а также с использованием идентификационных карт GN (идентификация ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных бактерий) на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Проанализирована устойчивость клинических изолятов *A. baumannii* к антибиотикам за 4 года — 2019 г. (до коронавирусной инфекции), 2020-й, 2021-й и 2022 г. Все штаммы выделены из биологического материала (кровь, мокрота, моча) на фоне положительного ПЦР-теста на COVID-19, из них 61,4 % были выделены из мокроты, 22,3 % — из крови и 16,2 % — из мочи. Результаты представлены на рисунке.

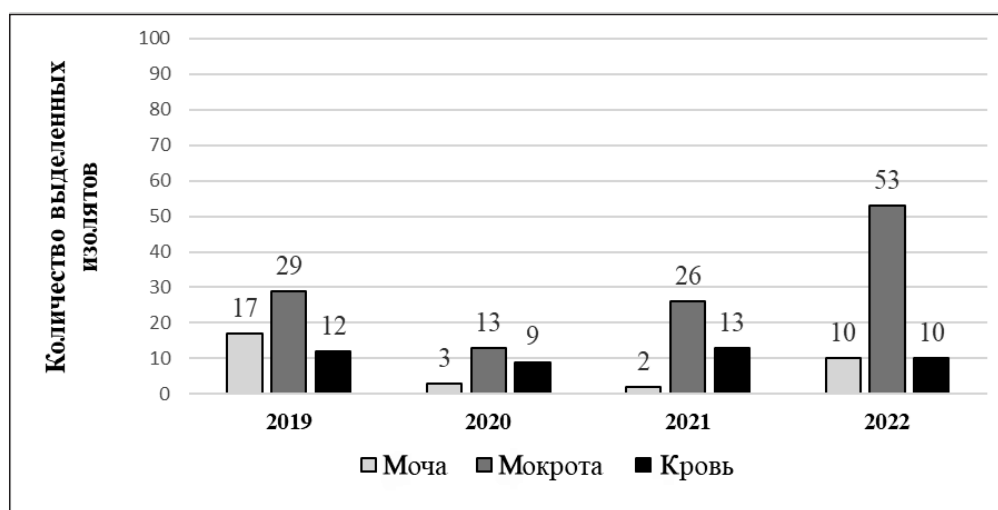


Рисунок — Выделенные клинические изоляты *A. baumannii* за 2019–2022 гг.

Результаты и их обсуждение. Необходимо учитывать, что *A. baumannii* обладает природной резистентностью к аминопенициллинам, фосфомицину и эртапенему, поэтому

данные антибиотики анализироваться не будут. Анализ полученных результатов по устойчивости (по годам) представлен в таблице.

Таблица — Показатели устойчивости клинических изолятов *A. baumannii* к антибиотикам, выделенным от пациентов с COVID-19 за 2019-й, 2020-й, 2021-й и 2022 г.

Антибиотик	Устойчивость (% ± m)							
	2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Амикацин	41	64,1 ± 6,0	22	88,0 ± 6,50	35	85,4 ± 5,52	60	76,9 ± 4,77
Гентамицин	46	74,2 ± 5,56	19	76,0 ± 8,54	34	82,9 ± 5,88	29	50,0 ± 6,57
Тобрамицин	26	76,5 ± 7,27	16	72,7 ± 9,49	33	80,5 ± 6,19	—	—
Имипенем	43	68,2 ± 5,86	21	87,5 ± 6,75	32	82,1 ± 6,15	68	87,2 ± 3,79
Меропенем	44	70,1 ± 5,76	21	87,5 ± 6,75	33	82,5 ± 6,01	67	85,9 ± 3,94
Колистин	14	100,0 ± 0,00	3	100,0 ± 0,00	3	100,0 ± 0,00	12	50,0 ± 10,21
Триметоприм/ сульфаметоксазол	48	77,4 ± 5,31	23	92,0 ± 5,43	30	76,9 ± 6,75	29	85,3 ± 6,37
Ципрофлоксацин	53	82,8 ± 4,72	24	96,0 ± 3,92	34	82,9 ± 5,88	62	95,4 ± 2,60
Левифлоксацин	52	98,1 ± 1,87	21	95,4 ± 4,44	34	82,9 ± 5,88	75	96,2 ± 2,18
Цефепим	—	—	—	—	—	—	21	60,0 ± 8,28

Резистентность штаммов *A. baumannii* к аминогликозидам увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. Таким образом, резистентность штаммов *A. baumannii* к амикацину была в 2019 г. — 64,1 ± 6,0 %, в 2021 г. — 85,4 ± 5,52 %, а в 2022 г. составила 76,9 ± 4,77 %. Резистентность штаммов *A. baumannii* к гентамицину имела показатели: в 2019 г. — 74,2 ± 5,56 %, в 2021 г. — 76,0 ± 8,54 %, а в 2022 г. он снизился до 50,0 ± 6,57 %.

Количество резистентных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам в 2022 г. увеличилось для имипенема — 87,2 ± 3,79 % и меропенема — 85,9 ± 3,94 % по сравнению с 2019 г. для имипенема — 68,2 ± 5,86 % и меропенема — 70,1 ± 5,76 %. Доля резистентных клинических штаммов *A. baumannii* к карбапенемам выросла в 2022 г. в период COVID-19.

Полученные экспериментальные данные согласуются с результатами других проведенных исследований, анализирующих частоту резистентности среди клинических изолятов. В проведенном исследовании в 2020 г. в г. Ухань была проанализирована этиологическая структура 159 клинических изолятов, выделенных от 102 пациентов с COVID-19, где 136 (85,5 %) штаммов были грамотрицательными бактериями. По коли-

честву выделения основными возбудителями были *A. baumannii* — 35,8 %, *K. pneumoniae* — 30,8 % и *Stenotrophomonas maltophilia* — 6,3 %. Уровни резистентности выделенных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам — меропенему и имипенему — составили по 91,2 %. Резистентность штаммов *A. baumannii* составила для аминогликозидов: амикацина, гентамицина и тобрамицина — 84,2, 91,2 и 87,7 % соответственно. Диапазон резистентности к «защищенным» антибиотикам был 77,4 ± 5,31 % — 85,3 ± 6,37 % [5].

По результатам авторов другого исследования значительная доля штаммов *A. baumannii* являлась карбапенем-резистентными и обладала множественной лекарственной устойчивостью. Показатели резистентности к карбапенемам в некоторых странах превышают 90 %, при этом смертность от наиболее распространенных инфекций, таких как госпитальная пневмония, сепсис, бактериемия, приближается к 60 % [6].

Принимая во внимание актуальность рассматриваемой проблемы, важными данными являются результаты, полученные в ходе отечественных исследований. В Республике Беларусь в г. Минске провели исследование, проанализировав информацию

53 карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам за период 2011–2014 г. Чаще всего штаммы *A. baumannii* выделялись от пациентов ОРВИ. Полученные результаты резистентности штаммов *A. baumannii* были для имипенема — 75,2 %, меропенема — 79,4 % и дорипенема — 77,7 %) [7].

Группа полимиксинов, а именно колистин, вызывает значительный интерес в лечении заболеваний, вызванных бактериями с множественной и панрезистентностью. Следовательно, изучение чувствительности патогенов к данной группе антибиотиков имеет важное значение для рациональной терапии инфекционных заболеваний. Мы проанализировали резистентность штаммов *A. baumannii* к колистину на протяжении всего периода 2019–2021 гг., где все исследованные штаммы были 100 % устойчивы и только в 2022 г. устойчивость снизилась до $50,0 \pm 10,21$ % (см. таблицу). Возможно, это связано с заменой данного антибиотика на другой, так как колистин является очень токсичным антибиотиком для почек.

По результатам нашего исследования нами была установлена резистентность штаммов *A. baumannii* к фторхинолонам. На протяжении всего изучаемого периода 2019–2022 гг. доля резистентных штаммов *A. baumannii* была на высоком уровне, а в 2022 г. резистентность составила к ципрофлоксацину — $95,4 \pm 2,60$ % и левофлоксацину — $96,2 \pm 2,18$ % (см. таблицу).

На сегодняшний день *A. baumannii* превратился в важный госпитальный патоген,

который активно противостоит к высыханию, дезинфицирующим средствам и основным противомикробным препаратам.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о широком распространении резистентности среди штаммов *A. baumannii* к большинству используемых антибиотиков особенно к карбапенемам и колистину. Вызывает настороженность нарастание резистентности к карбапенемам, которые наиболее часто используется в антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 на фоне бактериальных осложнений. По результатам исследования резистентности штаммов *A. baumannii* можно сделать вывод о малоэффективности карбапенемов для данного контингента пациентов, так как в 2022 г. резистентность увеличилась для имипенема — $87,2 \pm 3,79$ % и меропенема — $85,9 \pm 3,94$ % по сравнению с 2019 г. для имипенема — $68,2 \pm 5,86$ % и меропенема — $70,1 \pm 5,76$ %. Обращает на себя внимание и колистин препарат «последнего резерва», где штаммы *A. baumannii* в период 2019–2021 гг. имели показатель резистентности 100 %. В свою очередь нами также установлено увеличение резистентности штаммов *A. baumannii* к фторхинолонам.

Необходимо использовать разные возможности постоянного мониторинга резистентности для получения новых данных об основных возбудителях вторичных бактериальных инфекций, а также проводить корректировку и разработку рекомендаций для эмпирической антибиотикотерапии.

Список цитированных источников

1. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19) [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2022>. — Date of access: 16.05.2023.
2. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis / Christopher J. L. Murray [et al.] // *Lancet*. — 2022. — № 399. — P. 629–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
3. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии в Европе. CAESAR практическое пособие. Версия 3.0 2019 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/359083>. — Дата доступа: 16.05.2023.
4. Factors leading to transmission risk of *Acinetobacter baumannii* / Kerri A. Thom [et al.] // *Crit Care Med*. — 2017. — Jul. — № 45 (7). — P. e633–e639. DOI:10.1097/CCM.0000000000002318.
5. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis / J. Li [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. — 2020. — № 9. — P. 153. DOI:10.1186/s13756-020-00819-1.
6. Isler, B. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections / B. Isler, Y. Doi, R. A. Bonomo, D. L. Paterson // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2018. — № 63 (1). — P. e01110–18. DOI: 10.1128/AAC.01110-18.



7. Эпидемиологическая характеристика карбапенем-резистентных штаммов *A.baumannii*, циркулирующих на территории Республики Беларусь [Электронный ресурс] / А. А. Ботян [и др.] // Состояние и тенденции развития лабораторной диагностики инфекционных болезней в современных условиях : материалы II Национального конгресса бактериологов (опубл. в : Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 3. — С. 243). — Режим доступа: <http://iimmun.ru/iimm/article/download/424/294>. — Дата доступа: 16.05.2023.

The problem of resistance of acinetobacter baumannii strains to antibiotics in patients with COVID-19

*Butkevich V.¹, Zhavoronok S.^{1,3}, Zaluckaya O.², Zaitseva V.³, Filonyk V.¹,
Nikolenko E.², Anisko L.^{1,3}*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Republic of Belarus;*

³City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Republic of Belarus

During the COVID-19 pandemic, the results of various studies around the world were published, which were devoted to the current direction of studying antibiotic-resistant strains of gram-negative bacteria, where *A. baumannii* is one of the leading microorganisms.

The number of resistant strains of *A. baumannii* to carbapenems in 2022 increased for imipenem — $87,2 \pm 3,79$ % and meropenem — $85,9 \pm 3,94$ % compared to 2019 for imipenem — $68,2 \pm 5,86$ % and meropenem — $70,1 \pm 5,76$ %. The proportion of clinical *A. baumannii* strains resistant to carbapenems increased in 2022 during the COVID-19 period. A high level of resistance of *A. baumannii* strains to colistin was revealed, where *A. baumannii* strains in the period 2019–2021 had a resistance rate of 100 %.

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of resistance among clinical strains of *A. baumannii* isolated from patients. The study involved 197 strains of *A. baumannii*, which were isolated in the period 2019–2022 from biological material (blood, sputum, urine) against the background of a positive PCR test for COVID-19.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, resistance, COVID-19.