

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И СРЕДСТВА ДИАГНОСТИКИ, МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ТЕЗИСЫ

УСТОЙЧИВОСТЬ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* К АНТИБИОТИКАМ РЕЗЕРВА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Антонова Е. Г., alena.antonova75@yandex.by

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

Проблема распространения в больничных организациях здравоохранения изолятов *Klebsiella pneumoniae*, обладающих множественной резистентностью к антибиотикам, является крайне актуальной. Спектр заболеваний, этиопатогенез которых связывают с этим возбудителем, разнообразный, клебсиеллы могут поражать практически все органы и системы организма. Летальность пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентными штаммами *K. pneumoniae*, остается высокой, достигая в некоторых регионах земного шара уровня более 50 %. Большинство неблагоприятных исходов, связанных с лечением этих инфекций, в первую очередь обусловлено неэффективной антибактериальной терапией (далее – АБТ).

Исследованы 170 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала пациентов, находившихся на лечении в УЗ «Витебская областная клиническая больница» (далее – ВОКБ) в 2018–2021 гг. Использовали диско-диффузионный метод для определения антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам с использованием агара Мюллера – Хинтон без дополнительных добавок. Чувствительность к антибиотикам резерва (меропенему, колистину, тигециклину) определяли дополнительно методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера – Хинтон с определением их минимальных подавляющих концентраций (далее – МПК) в соответствии с ISO 207761:2006. Категории чувствительности устанавливали в соответствии с критериями Европейского комитета по тестированию на чувствительность к противомикробным препаратам (далее – EUCAST) (версия 10.0). Для части карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* (n = 95) проведена детекция генов карбапенемаз (*blaKPC*, *blaOXA-48*, *blaNDM*, *blaVIM*, *blaIMP*) методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» производства ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия). Интерпретация полученных результатов проведена в соответствии с инструкциями производителя.

Большая часть изолятов *K. pneumoniae* (77,6 %) была выделена из материала пациентов хирургического профиля – из крови, ликвора, мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и ран. Все возбудители демонстрировали высокую степень устойчивости к цефалоспорином III и IV поколений (к цефотаксиму – 94,7 %, цефепиму – 98,6 %, цефоперазон/сульбактаму – 86,0 %), карбапенемам (к меропенему – 86,4 %), фторхинолонам (к левофлоксацину – 96,4 %). Резистентность к амикацину составила 61,7 %. Среди 147 карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* устойчивость к колистину и тигециклину выявлена в 55,7 и 20,0 % случаев соответственно. Анализ полученных результатов позволил установить, что фенотипом множественной резистентности к антибиотикам обладали 7,7 % выделенных изолятов, экстремальной резистентностью обладали 117 изолятов *K. pneumoniae* (68,8 %), панрезистентность выявлена у 17 клинических изолятов *K. pneumoniae* (10,0 %).

Выявлена продукция всеми (n = 95) исследуемыми карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae* различных типов карбапенемаз, причем в 24,2 % случаев была обнаружена копродукция одним штаммом двух сериновых карбапенемаз (*KPC* и *OXA-48*), а у остальных возбудителей выявлена продукция одновременно различных сериновых и металло- β -лактамаз. Чаще всего встречались изоляты, несущие гены *KPC*, *OXA-48* и *NDM* карбапенемаз (36,8 %) и гены *OXA-48*, *KPC* и *VIM* карбапенемаз (30,5 %). Копродукция двух сериновых карбапенемаз *KPC* и *OXA-48* – крайне редкое явление для *K. pneumoniae* и, по данным ресурса *AMRmap*, ранее не встречалась на территории Беларуси и России. Среди карбапенемазопродуцирующих штаммов

K. pneumoniae с достаточно большой частотой отмечена устойчивость к колистину – от 33,3 до 100 %, МПК₉₀ тигециклина варьировала от 4 мкг/мл до > 64 мкг/мл.

На этапе, предшествующем госпитализации в ВОКБ, 46,5 % пациентов получали какую-либо АБТ, чаще всего назначались цефалоспорины III и IV поколений, карбапенемы и фторхинолоны. После госпитализации проведение АБТ осуществлялось с использованием различных групп антибиотиков, в 32,4 % случаев в качестве стартовой терапии применялась комбинированная терапия, чаще всего сочетание цефалоспорины III или IV поколения с фторхинолоном (13,5 %) или карбапенем в сочетании с фторхинолоном (14,1 %). В подавляющем большинстве случаев в процессе лечения потребовалась коррекция проводимой АБТ (в 86,5 % случаев), обусловленная отсутствием клинического эффекта и/или получением антибиотикограммы выделенного патогена, причем для части пациентов изменение схем приема антибиотиков осуществлялась неоднократно.

Таким образом, с учетом широкого распространения во многих стационарах полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, обладающих в том числе устойчивостью к основным антибиотикам резерва (карбапенемам, колистину, тигециклину), для оптимизации АБТ, вызванных такими возбудителями, требуется в первую очередь дифференцированный подход к выбору антибактериальных препаратов и их комбинаций в соответствии с вероятным механизмом формирования антибиотикоустойчивости возбудителя.

В соответствии с рекомендациями EUCAST, скринингу по определению типов продуцируемых карбапенемаз подлежат все устойчивые к карбапенемам грамотрицательные энтеробактерии, в том числе все изоляты *K. pneumoniae* с МПК меропенема > 0,125 мкг/мл или при выявлении диаметра зоны подавления микробного роста вокруг диска с 10 мкг меропенема < 28 мм. Определение типа продуцируемых карбапенемаз в первую очередь важно для грамотного назначения новых ингибиторозащищенных β -лактамов, проявляющих активность в отношении возбудителя инфекции для конкретного пациента, т. е. реализуется возможность быстрого этиотропного (таргетного) их применения. Так, при наличии у изолята *K. pneumoniae* только генов сериновых карбапенемаз (KPC или OXA-48) наилучшей опцией будет применение цефтазидима/авибактама, имеющего хорошую эффективность в отношении этих штаммов, в том числе устойчивых к колистину. При выявлении копродукции госпитальными изолятами *K. pneumoniae* одновременно различных сериновых и металло- β -лактамаз или даже полного спектра карбапенемаз возможно назначение цефтазидима/авибактама в комбинации с аминогликозидами, фосфомицином или азтреонамом (в зависимости от локализации инфекции).

Другим вариантом терапии может быть назначение комбинации из карбапенема, колистина и тигециклина, демонстрирующей более высокую выживаемость пациентов по сравнению с монотерапией каждым из этих антибиотиков, даже при сохранении чувствительности возбудителя к ним (летальность 27,4 % против 38,7 %; $p < 0,001$). Анализ опубликованных проведенных исследований по применению различных режимов терапии показал, что карбапенем следует включать в схемы лечения инфекций, вызванных в том числе и карбапенемрезистентными штаммами *K. pneumoniae*, дополнительно к другим антибиотикам при условии, что его МПК ≤ 8 –16 мкг/мл (некоторые авторы рекомендуют и при более высоких значениях МПК – до 32 мкг/мл), но при этом должна быть использована пролонгированная инфузия его высоких доз с целью создания оптимальной фармакодинамики.

Назначение двойной терапии карбапенемами: эртапенем в сочетании с меропенемом или дорипенемом – возможно пациентам с инфекциями, вызванными только KPC-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae* (отдельно или в сочетании с другими классами антибиотиков) даже при устойчивости возбудителя к колистину, но при уровне МПК меропенема в пределах 8–64 мкг/мл.

Применение новых, недавно разработанных и введенных в клиническую практику антибиотиков резерва (эравацилин, цефидерокол, цефоперазон/авибактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам) является перспективным направлением, однако на текущий момент данные антибиотики малодоступны. Кроме того, настораживает факт появления штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых и к этим препаратам. Так, по результатам проведенного в 2021 г. исследования, среди штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из биоматериала пациентов ВОКБ, было выявлено 5 изолятов, устойчивых к цефидероколу с МПК 8 мкг/мл, и 2 изолята, устойчивых к эравацилину, с МПК > 1 мкг/мл.

Поступила 16.09.2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ, ТОКСИКОЛОГИИ,
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ» (НИИ ГТ ЭВМ РЦГЭиОЗ)
ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ГИГИЕНИСТОВ»

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА»**

5–6 декабря 2024 года, г. Минск

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024