

Н. А. МАТЕЛЬСКИЙ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И ИХ КОМБИНАЦИЯМ ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII* У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С СЕПСИСОМ

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

Цель исследования – оценить распространенность устойчивости *A. baumannii* к эмпирически назначаемым антибактериальным лекарственным средствам, выявить продукцию приобретенных карбапенемаз и оценить чувствительность резистентных штаммов к новым антибиотикам и их комбинациям. Для 20 штаммов *A. baumannii* проведено определение минимальных подавляющих концентраций антибиотиков методом микроразведений в бульоне. Чувствительность к комбинациям антибиотиков оценена с помощью модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций. Анализ эффективности комбинации сульбактама с авибактамом в отношении сульбактам-резистентных штаммов выполнен методом «шахматной доски». Все штаммы были проанализированы на наличие продукции генов карбапенемаз (OXA-23, OXA-40, IMP, VIM, NDM, GES). Основным механизмом устойчивости *A. baumannii* к карбапенемам являлась продукция приобретенных карбапенемаз OXA-24/40 и/или OXA-23. Комбинация на сульбактама с авибактамом была эффективна в отношении сульбактам-резистентных штаммов.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, антибиотикорезистентность, комбинации антибиотиков, карбапенемазы, цефтазидим/авибактам, сульбактам.

Введение. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями находятся в группе высокого риска летального исхода, во многом обусловленного развитием инфекционных осложнений. *A. baumannii* входит в тройку самых распространенных и наиболее проблемных возбудителей, вызывающих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ). Инфекции, вызванные бактериями *A. baumannii*, существенно увеличивают время госпитализации пациентов, а множественная лекарственная устойчивость часто приводит к неблагоприятным клиническим результатам [1]. Актуальной проблемой в антибиотикотерапии инфекций, вызванных *A. baumannii*, является крайне высокий уровень устойчивости к карбапенемам (CRAB – carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*), что связано с продукцией приобретенных карбапенемаз. Одной из наиболее важных причин такой резистентности является продукция β -лактамаз класса D, гидролизующих карбапенемы: OXA-23, OXA-40 и OXA-58-подобных карбапенемаз, а также металло- β -лактамаз (MBL) класса B групп IMP, VIM и NDM [2]. Более того, отмечается резкое увеличение устойчивости в последние годы к аминогликозидам, тигециклину и полимиксинам [3, 4].

Сульбактам, ингибитор β -лактамаз ферментов класса A Ambler, проявляет собственную антибактериальную активность против некоторых видов бактерий, включая *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* и *Acinetobacter spp.* Пенициллинсвязывающие белки, такие как RBP1a, RBP1b и RBP3, за исключением RBP2, являются мишенями для сульбактама [5]. При этом следует помнить, что стандартные дозы, указанные в инструкции, в данном случае не применяются. Для лечения тяжелых инфекций, вызванных *A. baumannii*, следует применять суточные дозы сульбактама 6–9 г для взрослых (80–120 мг/кг/сут для детей), а в некоторых публикациях указывается суточная доза для взрослых равная 12 г [6, 7, 8]. В Республике Беларусь сульбактам не зарегистрирован в качестве самостоятельного лекарственного

средства и выпускается только в качестве ингибитора в составе с ампициллином (2 : 1) или цефоперазоном (1 : 1) [9]. В таком случае суточная доза, например, ампициллин/сульбактама, будет составлять от 18 до 27 г для взрослых (в случае 12 г сульбактама будет соответствовать 36 г ампициллин/сульбактама) и 200–320 мг/кг/сут для детей [10]. Из-за ограниченных возможностей лечения, обусловленных устойчивостью к антибиотикам, терапевтические схемы лечения преимущественно основаны на колистине. Но несмотря на это, уровень смертности от инфекций CRAB остается более 40–50 % [8].

Возникновение приобретенной устойчивости *A. baumannii* ко многим из вышеупомянутых антибиотиков создает необходимость поиска новых антимикробных лекарственных средств или применения комбинаций из уже существующих. Цефидерокол – новый сидерофорный цефалоспорин с активностью против устойчивых к карбапенемам грамотрицательных бактерий, включая устойчивые к карбапенемам *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, но не активен против грамположительных или анаэробных бактерий. Цефидерокол транспортируется в периплазматическое пространство Грам- бактерий вместе с трехвалентным железом и связывается с пенициллинсвязывающим белком 3 (PBP3), ингибируя синтез клеточной стенки [11, 12].

Еще одной возможной опцией в лечении тяжелых инфекций, вызванных штаммами с множественной (MDR) и экстремальной (XDR) устойчивостью *A. baumannii*, является применение различных комбинаций. Одной из таковых может быть сочетание сульбактама, как лекарственного средства с собственной антимикробной активностью, и дурлобактама – нового ингибитора β -лактамаз. Основной механизм устойчивости к сульбактаму у *A. baumannii* – гиперпродукция приобретенных пенициллиназ (TEM-1 и др.) и видоспецифической цефалоспорииназы (ADC-30). Дурлобактам в данном случае выступает в качестве ингибитора β -лактамаз, который конкурентно защищает сульбактам. Дурлобактам – новый представитель класса диазабиклооктановых ингибиторов β -лактамаз с широким спектром активности против сериновых β -лактамаз классов A, C и D. Дурлобактам не ингибирует металло- β -лактамазы класса B, но недавние исследования по наблюдению показывают, что в настоящее время они редко встречаются в глобальных клинических изолятах *Acinetobacter spp.* [13, 14]. Дурлобактам является метилированной формой авибактама, следовательно, их спектр гидролитической активности теоретически может быть схожим в отношении некоторых β -лактамаз. В виду того, что в настоящее время дурлобактам не зарегистрирован в Республике Беларусь, представляется особый интерес рассмотреть для штаммов *A. baumannii* комбинацию из двух ингибиторов: авибактама и сульбактама.

Цель исследования – оценить распространенность продукции карбапенемаз, а также определить чувствительность к антибиотикам и их комбинациям для штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с сепсисом на фоне сопутствующей онкогематологической патологии.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 20 пациентов, которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) онкогематологического стационара возрастом от 1 года до 25 лет с установленным диагнозом сепсис, вызванный *A. baumannii*, в период с января 2021 по май 2024 гг.

Штаммы были выделены в диагностически значимых количествах из промывных вод бронхо-альвеолярного лаважа – 4 (20,0 %), дренажной трубки брюшной полости – 3 (15,0 %). Положительная гемокультура составила 13 (65,0 %) случаев. Оценка первичного очага инфекции показала следующее: абдоминальный – 12 (60,0 %), трахеобронхиальное дерево – 4 (20,0 %), инфекции мочевыводящих путей – 3 (15,0 %), криптогенный – 1 (5,0 %).

Идентификация выделенных штаммов *A. baumannii* выполнена методом MALDI-TOFF-масс-спектрометрии (VITEK MS, BioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антимикробным лекарственным средствам выполнено с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франция). Результаты определения чувствительности интерпретировали согласно критериям Европейского комитета

по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – EUCAST и критериев Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) – (для тигециклина и сульбактама) [15, 16]. Для проведения дальнейших исследований штаммы были подвергнуты криоконсервации в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и 30 % глицерина и хранились при -80°C .

Наличие генов, приобретенных карбапенемаз класса D (групп OXA-23, OXA-24/40), а также карбапенемаз класса B (металло- β -лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM) идентифицировали методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «Бак Резиста GLA, GLA Van/Мес» на базе ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии».

Определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) меропенема, имипенема, амикацина, колистина, левофлоксацина, тигециклина, цефидерокола, сульбактама, авибактама выполнено методом микроразведений в бульоне. Двукратные последовательные разведения антибиотиков готовили в бульоне Мюллер-Хинтон («Oxoid», Великобритания). Тестирование проводили в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах («Sarstedt», Германия) в соответствии с ISO 20776-1:2006 [17].

Для определения чувствительности к комбинациям из двух антибиотиков использовали модифицированный метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (Multiple combination bactericidal testing, MCBT) [18]. В составе комбинаций тестировали антибиотики в их пограничных концентрациях: меропенем – 8 мг/л, тигециклин – 2 мг/л, сульбактам – 8 мг/л, колистин – 2 мг/л, амикацин – 8 мг/л, левофлоксацин – 1 мг/л, цефтазидим/авибактам – 8/4 мг/л. Тестирование комбинаций антибиотиков проводили в бульоне Мюллера-Хинтон в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах в объеме 100 мкл.

Планшеты закрывали крышками и помещали в герметичные полиэтиленовые пакеты для предотвращения высыхания. Планшеты инкубировали 48 ч при 35°C , после чего учитывали наличие или отсутствие видимого роста в лунках с помощью камеры визуального считывания Thermo V4007 (Thermo Fisher Scientific, США). После визуального учета делали высев 10 мкл содержимого каждой лунки на сектор питательного агара (Nutrient agar, HiMedia Laboratories, Индия), разлитого в 90-мм чашки Петри. Чашки инкубировали 24 ч при 35°C и делали заключение об активности комбинаций антибиотиков. При отсутствии роста в высевах на плотной питательной среде эффект комбинации считали бактерицидным. При наличии роста в высевах на плотной питательной среде и отсутствии видимого роста в лунке планшета эффект комбинации учитывали как бактериостатический. При наличии роста и в высевах, и в лунке планшета микроорганизм считали устойчивым к данной комбинации антибиотиков.

Определение микробиологической эффективности комбинации сульбактама + авибактама дополнительно выполнялось методом «шахматной доски» в диапазоне концентраций каждого из двух антибиотиков от $1/16 \times \text{МПК}$ до $4 \times \text{МПК}$ [19]. После чего рассчитывались фракционные подавляющие концентрации (ФПК) для каждого из АМП в комбинации: $\text{ФПК}_{\text{сул}} = \text{МПК}_{\text{сул/ави}} / \text{МПК}_{\text{сул}}$ и $\text{ФПК}_{\text{ави}} = \text{МПК}_{\text{ави/сул}} / \text{МПК}_{\text{ави}}$. Индекс ФПК ($\Sigma \text{ФПК}$) рассчитывался как сумма ФПК каждого из АМП в комбинации: $\Sigma \text{ФПК} = \text{ФПК}_{\text{сул}} + \text{ФПК}_{\text{ави}}$. При $\Sigma \text{ФПК} \leq 0,5$ эффект комбинации АМП оценивался как синергидный, при $0,5 < \Sigma \text{ФПК} \leq 1$ – как аддитивный.

Результаты и их обсуждение. Оценка чувствительности к антибиотикам проводилась согласно критериям Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам EUCAST (v. 14.0, 2024). Однако, учитывая отсутствие критериев EUCAST для определения клинических категорий чувствительности *A. baumannii* к отдельным препаратам (сульбактаму и тигециклину), которые в ряде случаев используются для лечения инфекций, вызванных этим возбудителем, интерпретация чувствительности для этих АМП проводилась на основании критериев CLSI (33rd Edition, 2023) (таблица 1). Результаты оценки чувствительности к антибиотикам представлены в таблице 2.

Таблица 1. Пограничные значения, рекомендованные EUCAST/CLSI для антибиотиков

Антибиотик	МПК антибиотика, мг/л		
	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
EUCAST v. 14.0, 2024			
Цефидерокол	≤ 2	-	> 2
Колистин	≤ 2	-	> 2
Меропенем	≤ 2	= 4–8	> 8
Имипенем	≤ 2	= 4	> 4
Левифлоксацин	$\leq 0,5$	= 1	> 1
Амикацин	≤ 8	-	> 8
Гентамицин	≤ 4	-	> 4
CLSI 33 st Edition, 2023			
Сульбактам	≤ 4	= 8	≥ 16
Тигециклин	≤ 1	= 2	≥ 4

Среди исследуемых штаммов выявлен высокий уровень устойчивости к стандартно назначаемым антибиотикам (таблица 2, рисунок 1, 2). Чувствительность к цефидероколу сохраняли все 20 штаммов (МПК₅₀ – 0,5 мг/л, МПК₉₀ – 2 мг/л).

Таблица 2. Устойчивость штаммов *A. baumannii* к антибиотикам

	S - чувствительный	I – чувствительный при увеличенной экспозиции	R - устойчивый	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
Цефидерокол	20 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,5	2
Колистин	15 (75,0 %)	0 (0 %)	5 (25,0 %)	1	8
Сульбактам	3 (15,0 %)	4 (20,0 %)	13 (65,0%)	32	64
Тигециклин	3 (15,0 %)	2 (10,0 %)	15 (75,0 %)	4	4
Меропенем	2 (10,0 %)	1 (5,0 %)	17 (85,0 %)	128	256
Имипенем	2 (10,0 %)	1 (5,0 %)	17 (85,0 %)	64	128
Левифлоксацин	3 (15,0 %)	0 (0 %)	17 (85,0 %)	8	128
Амикацин	3 (15,0 %)	0 (0 %)	17 (85,0 %)	128	2048
Гентамицин	4 (20,0 %)	0 (0 %)	16 (80,0 %)	≥ 32	-

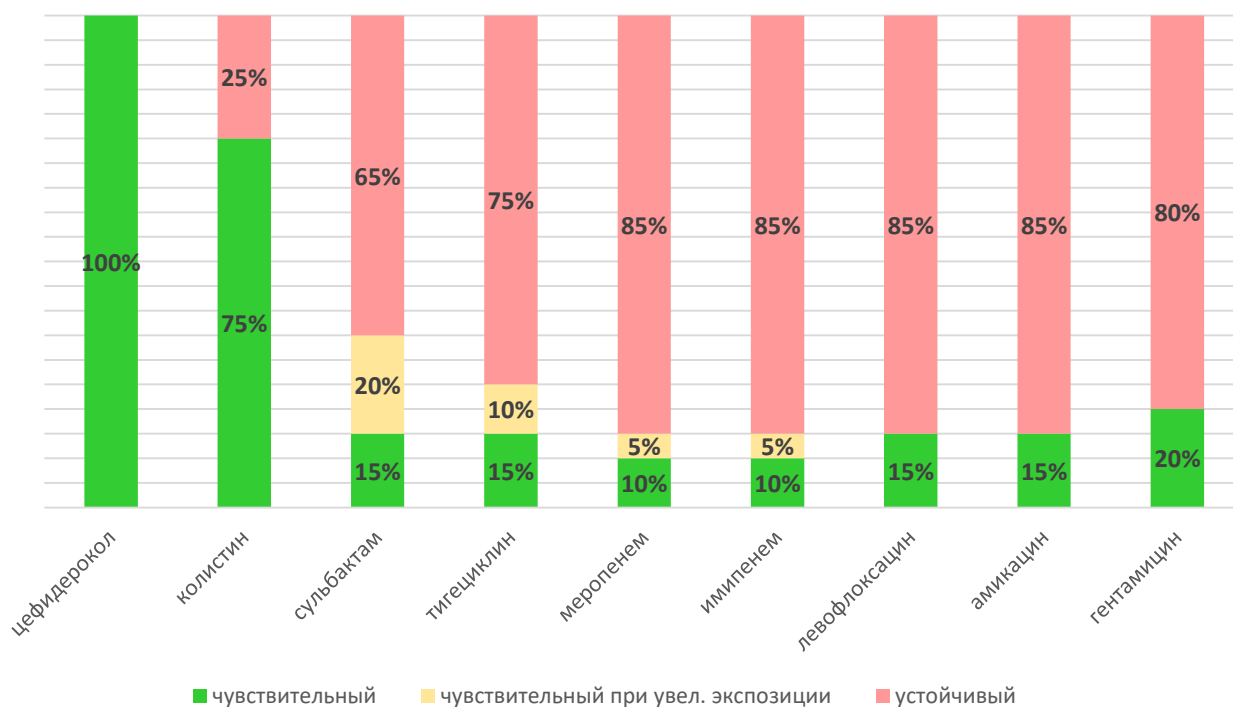


Рисунок 1. Сравнительный анализ антибиотирезистентности *A. baumannii*

Следует отметить, что за последние 5–10 лет на территории Республики Беларусь отмечается неуклонный рост резистентности *A. baumannii* к основным антибиотикам с формированием XDR. Устойчивость *A. baumannii* к карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам превышает 80 %, к тигекцилину на уровне 75 %, а к сульбактаму – 55 %. При этом наблюдается дальнейший рост устойчивости к полимиксинам (полимиксину Е – колистину), на фоне вынужденного широкого применения данного лекарственного средства в качестве антибиотика «последнего резерва». Вместе с тем на территории Республики Беларусь еще 5–10 лет назад устойчивость *A. baumannii* к полимиксинам практически отсутствовала [20, 21]. По данным интернет-платформы AMRmap, чувствительность штаммов *A. baumannii* (n = 562) к колистину, выделенных от пациентов, находящихся на лечении в отделениях анестезиологии и реанимации в стационарах Российской Федерации, за период 2020–2022 гг. составляет 99,8 % (МПК₅₀ – 0,25 мг/л, МПК₉₀ – 0,5 мг/л) [22]. Данная особенность может быть обусловлена тем, что колистин в Российской Федерации для внутривенного использования был зарегистрирован в 2021 году и до недавнего времени не имел столь широкого применения, как в Республике Беларусь.

Продукция β-лактамаз установлена среди всех 20 (100 %) штаммов. При этом, продукция видоспецифической для *A. baumannii* β-лактамазы ОХА-51 встречалась среди 20 штаммов (100 %), ОХА-24/40 – 11 штаммов (55,0 %), ОХА-23 – 4 штаммов (20 %). Среди карбапенем-чувствительных штаммов наблюдалась продукция только ОХА-51, а для карбапенем-устойчивых штаммов была отмечена продукция ОХА-23 и/или ОХА-24/40. Металло-β-лактамазы (VIM) были выявлены у 1 (5,0 %) штамма. Данный штамм имел пограничные значения МПК для меропенема (4 мг/л) и имипенема (4 мг/л). Для одного штамма была выявлена продукция карбапенемазы GES, этот штамм имел устойчивость как к меропенему (16 мг/л), так и имипенему (16 мг/л) (таблица 3, рисунок 3).

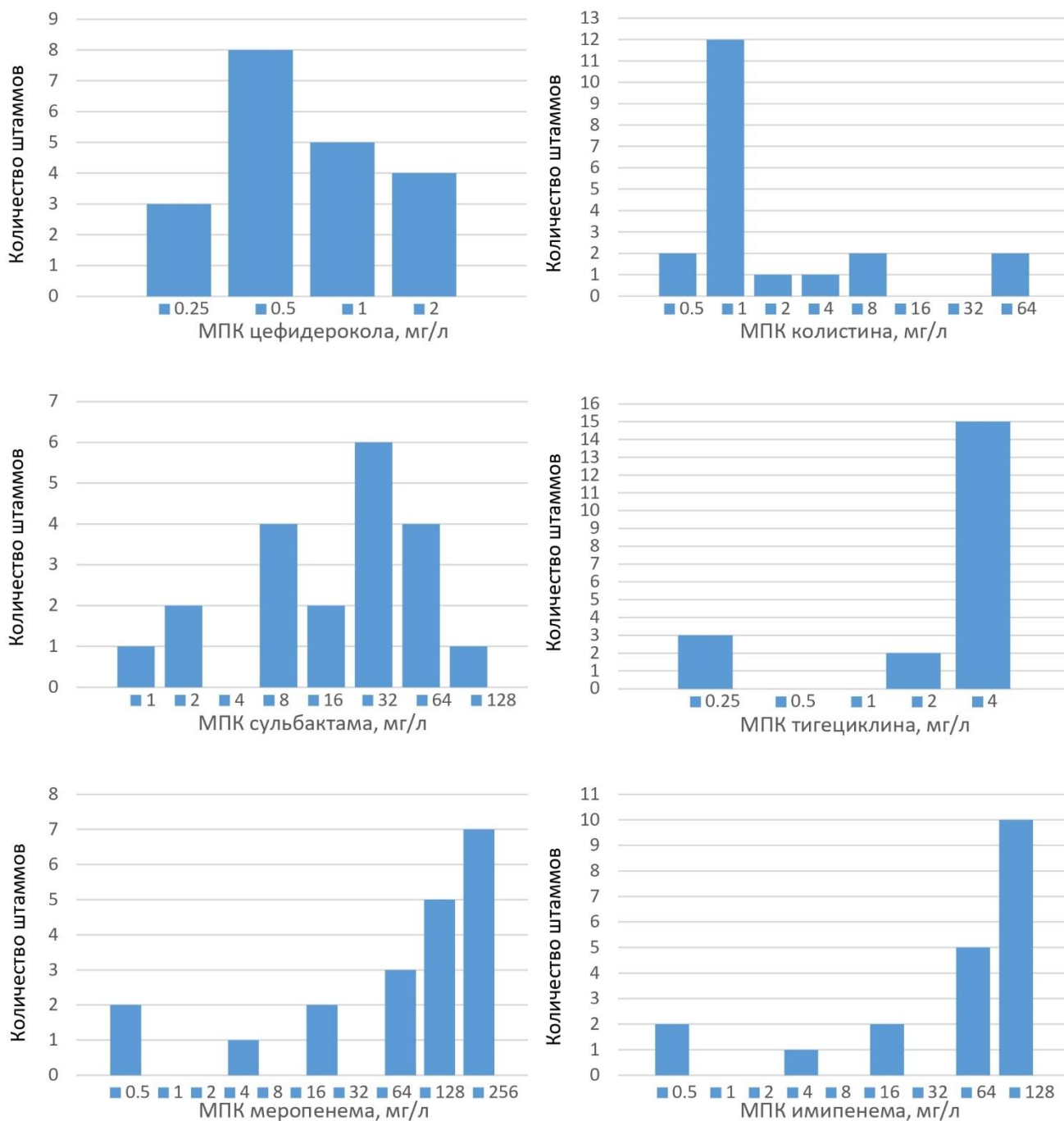


Рисунок 2. Распределение МПК антибиотиков для штаммов *A. baumannii*

При детальном анализе таблицы 3 видно, что в случае развития сепсиса, вызванным штаммами *A. baumannii* с устойчивостью к стандартно назначаемым антибиотикам (карбапенемы, аминогликозиды, тигециклин и сульбактам), независимо от чувствительности к колистину был отмечен неблагоприятный исход. Только один пациент с сепсисом, от которого был выделен штамм *A. baumannii* с устойчивостью к указанным антибиотикам, имел благоприятный исход, что могло быть обусловлено включением в схему антимикробной терапии цефидерокола.

Таблица 3. Продукция β -лактамаз и устойчивость штаммов *A. baumannii* к антибиотикам

№ п/п	Диагноз	Исход	Биоматериал	Продукция карбапенемаз							Чувствительность к антибиотикам				Схема АБ- терапии с цефидеролом
				OXA-23	OXA-40	OXA-51	IMP	VIM	NDM	GES	Carb.	AN	TGC	Sul.	Col.
1	Эпендимома	выжил	кровь			+					S	S	S	S	-
2	ПИД	выжил	кровь			+					S	S	S	S	-
3	Медуллобластома	выжил	кровь			+		+			I	S	S	S	-
4	Медуллобластома	выжил	дренаж			+					I	R	R	R	-
5	ПИД	выжил	кровь		+	+					R	R	R	R	+
6	Астроцитомы	умер	ТБД		+	+					R	R	R	R	-
7	ОЛЛ	умер	кровь			+				+	R	R	R	R	-
8	Т-лимфома	умер	дренаж	+		+					R	R	R	R	-
9	ОЛЛ	умер	кровь		+	+					R	R	R	R	-
10	ОЛЛ	умер	ТБД		+	+					R	R	R	R	-
11	ОЛЛ	умер	кровь		+	+					R	R	R	R	-
12	ОЛЛ	умер	кровь		+	+					R	R	R	R	-
13	ОЛЛ	умер	ТБД		+	+					R	R	R	R	-
14	ОЛЛ	умер	кровь	+		+					R	R	I	R	-
15	ПИД	умер	кровь	+		+					R	R	R	R	-
16	Лимфома Беркитта	умер	кровь		+	+					R	R	R	R	-
17	ОЛЛ	умер	кровь		+	+					R	R	R	R	-
18	Агранулоцитоз	умер	ТБД	+		+					R	R	R	R	-
19	Т-лимфома	умер	кровь		+	+					R	R	R	R	-
20	ОМЛ	умер	дренаж			+					R	R	I	R	-

Примечание – *Carb. – карбапенемы, AN- аминогликозиды, TGC – тигецилин, Sul. – сульбактам, Col. – колистин.

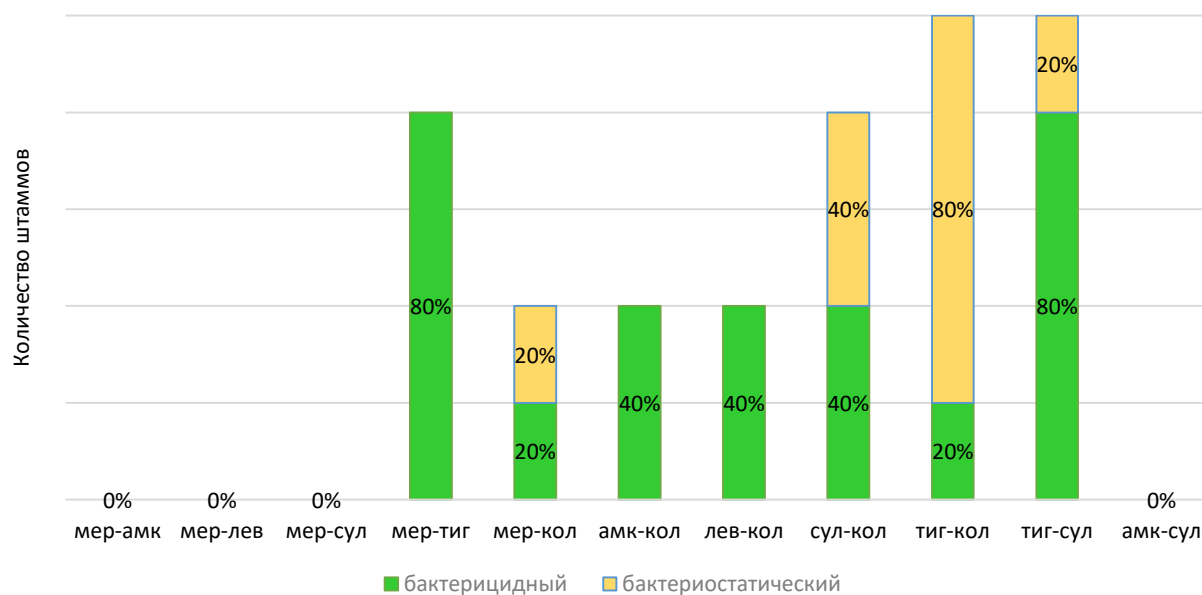
** ПИД – первичный иммунодефицит, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

Одними из возможных причин развития неблагоприятного исхода для пациентов с сепсисом, вызванным штаммами *A. baumannii* с сохраненной чувствительностью к колистину, на фоне антимикробной терапии, включавшей данное лекарственное средство, могут быть несвоевременное начало адекватной эмпирической антимикробной терапии, гипервирулентные штаммы *A. baumannii*, неоптимальный выбор лекарственного средства с позиции ФК/ФД и субтерапевтические концентрации. Последнее обусловлено тем, что объём распределения колистина является относительно низким и увеличивается у пациентов, находящихся в критическом состоянии. При этом, пенетрация колистина в легкие, плевральные полости, почки, сердце, головной мозг, печень, мягкие ткани относительно низкая и не превышает 15–20 %. По результатам проведенного исследования DALI (Defining antibiotic levels in intensive care unit patients), которое включало около 500 пациентов из 70 ОРИТ, эксперты пришли к выводу, что дозирование антимикробных лекарственных средств у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии должно отличаться от стандартного режима дозирования в силу проведения инфузионной терапии, наличия полиорганной недостаточности, увеличения объема распределения и не может быть идентичным рекомендуемому для общесоматического профиля, так как ФК/ФД на начальном этапе исследуется среди здоровых добровольцев. Изучение концентрации антимикробных лекарственных средств у пациентов в ОРИТ демонстрирует, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74 % от рекомендуемой [23, 24, 25].

В связи с неуклонным ростом резистентности *A. baumannii* к стандартным антимикробным лекарственным средствам, на фоне недоступности новых цефалоспоринов (цефидерокол) и отсутствия возможности назначения новых защищенных β -лактамов (сульбактам/дурлобактам), требуется определение чувствительности к комбинациям антибиотиков, для оценки возможного взаимного потенцирования их антимикробной активности в отношении резистентных штаммов с целью альтернативной терапии.

Клинический интерес в отношении комбинаций для нас представляли штаммы *A. baumannii* с устойчивостью к колистину, для которых тестировались 11 различных двойных комбинаций антибиотиков методом МСВТ в их пограничных концентрациях: меропенем + амикацин, меропенем + левофлоксацин, меропенем + сульбактам, меропенем + тигециклин, меропенем + колистин, амикацин + колистин, левофлоксацин + колистин, сульбактам + колистин, тигециклин + колистин, тигециклин + сульбактам, амикацин + сульбактам (рисунок 4). А также штаммы с устойчивостью к сульбактаму для которых выполнялось тестирование методом «шахматной доски» в отношении комбинации сульбактама и авибактама (таблица 4).

Отмечается низкая эффективность комбинаций антибиотиков, эмпирически назначаемых для лечения сепсиса, вызванного *A. baumannii* (колистин + меропенем, колистин + амикацин, колистин + левофлоксацин, меропенем + амикацин, меропенем + левофлоксацин, меропенем + сульбактам, амикацин + сульбактам). Из двойных комбинаций наилучшую активность проявляли комбинации на основе тигециклина: меропенем + тигециклин (бактерицидный эффект – 80 %), тигециклин + сульбактам (бактерицидный эффект – 80 %, бактериостатический эффект – 20 %), тигециклин + колистин (бактерицидный эффект – 20 %, бактериостатический эффект – 80 % и комбинация сульбактама + колистина (бактерицидный эффект – 40 %, бактериостатический эффект – 40 %).



*МЕР – меропенем, ЛЕВ – левофлоксацин, СУЛ – сульбактам, ТИГ – тигециклин, КОЛ – колистин, АМК – амикацин

Рисунок 3. Эффективность комбинаций антибиотиков в отношении штаммов *A. baumannii*, МСВТ

Таблица 4. Потенцирование эффекта от назначения комбинации: сульбактам + авибактам для сульбактам-резистентных штаммов *A. baumannii*

Штамм	МПК СУЛ	ФПК СУЛ/АВИ	МПК АВИ	ФПК АВИ/СУЛ	ΣФПК	Эффект
8 (БА-245)	32	8	8	2	0,50	синергидный
22 (БА-247)	64	8	4	0,5	0,25	синергидный
27 (БА-248)	16	4	8	1	0,38	синергидный
34 (БА-249)	32	4	8	2	0,38	синергидный
39 (БА-250)	32	4	8	1	0,25	синергидный
43 (БА-251)	64	32	8	4	1,00	аддитивный
47 (БА-252)	64	32	8	4	1,00	аддитивный
50 (БА-253)	32	8	8	2	0,50	синергидный
56 (БА-254)	32	8	8	0,5	0,31	синергидный
66 (БА-255)	32	4	8	2	0,38	синергидный
86 (БА-258)	32	4	8	4	0,62	аддитивный
87 (БА-259)	64	32	8	4	1,00	аддитивный
101 (БА-260)	8	4	8	4	1,00	аддитивный
108 (БА-261)	16	8	4	2	1,00	аддитивный
110 (БА-262)	8	4	8	4	1,00	аддитивный
155 (БА-263)	32	8	8	2	0,50	синергидный
БА-265	≥ 128	≥ 128	≥ 128	≥ 128	-	-

Из 17 исследуемых штаммов (устойчивых к сульбактаму – 13 штаммов и чувствительных при увеличенной экспозиции к сульбактаму – 4 штамма) в отношении 9 (52,9 %) штаммов комбинация сульбактама с авибактамом проявляла синергизм (Σ ФПК $\leq 0,5$), а в отношении 7 (41,2 %) штаммов аддитивный эффект ($0,5 < \Sigma$ ФПК ≤ 1). Для одного (5,9 %) штамма эффект от данной комбинации не наблюдался.

В недавних зарубежных исследованиях была также продемонстрирована эффективность данной комбинации *in vitro*, среди 127 штаммов *A. baumannii* снижение МПК от совместного назначения сульбактама и авибактама наблюдалась для 124 (97,6 %) штаммов [26]. В другом исследовании, проведенном в Аргентине, эффект от данной комбинации наблюдался у 166 (89 %) изолятов *A. baumannii* [27].

Заключение. Отмечен высокий уровень устойчивости *A. baumannii* к стандартно назначаемым антибиотикам, при этом основным механизмом устойчивости к карбапенемам является продукция приобретенных карбапенемаз ОХА-24/40 и/или ОХА-23. Для пациентов ОРИТ выбор антибиотиков для эмпирической терапии является крайне затруднительным и требует проведения регулярного локального мониторинга чувствительности. В этом случае могут быть эффективны новые антибиотики (цефидерокол) или комбинации тигециклина с меропенемом, сульбактамом или колистином. Отдельного внимания заслуживает комбинация сульбактама и авибактама, которая демонстрирует свою эффективность в отношении сульбактам-резистентных штаммов. Выделение от пациентов с сепсисом штаммов *A. baumannii* с устойчивостью к карбапенемам, аминогликозидам, сульбактаму и тигециклину должно насторожить клинициста, поскольку ассоциировано с высоким риском развития неблагоприятного исхода.

Литература:

- [1]. Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф. и др. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99. № 3. С. 343–352.
- [2]. Karaïskos I., Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches // Expert Opin Pharmacother. 2014. Vol.15. 10. P. 1351–1370.
- [3]. Hua X., He J., Wang J. et al. Novel tigecycline resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii* mediated by mutations in *adeS*, *rpoB* and *rrf*. // Emerging microbes & infections. 2021. Vol. 10. № 1. P. 1404–1417.
- [4]. Novović K, Jovčić B. Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Molecular Mechanisms and Epidemiology // Antibiotics. 2023; Vol. 12, 3.
- [5]. Noguchi, J.K., Gill, M.A. Sulbactam: A beta-lactamase inhibitor // Clin. Pharm. 1988. Vol. 7. P. 37–51.
- [6]. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) // Clinical Microbiology and Infection, 2022. Vol. 28. № 4. P. 521–547.
- [7]. Tamma P D., Aitken S.L., Bonomo R.A. et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. 2023. Vol. 19. № 7. P. 319–330.
- [8]. Choi S.J., Kim E.S. Optimizing Treatment for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Complex Infections: A Review of Current Evidence // Infection & Chemotherapy. 2024. Vol. 56. №. 2. P. 171–187.
- [9]. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – URL: <https://www.rceth.by/> (дата обращения: 30.11.2024).
- [10]. Nahata, M.C., Vashi V.I., Swanson R.N. et al. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pediatric patients // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1999. Vol. 43. № 5. P. 1225–1229.
- [11]. McCreary E.K., Heil E.L., Tamma P.D. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol // Antimicrobial Agents And Chemotherapy. 2021. Vol. 65. № 8. P. 84–92.

- [12]. Ito A., Sato T., Ota M., et al. In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017. Vol. 62. № 1. P. 980–992.
- [13]. Butler D.A., Biagi M., Tan X. et al. Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: Resistance by Any Other Name Would Still be Hard to Treat // *Curr Infect Dis Rep* 2019. Vol. 21, № 46.
- [14]. Kostyanev T., Xavier B.B., García-Castillo M. et al. Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected within the EURECA study // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021. Vol. 57. № 6.
- [15]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. 2024 // *Eucast.org*. – URL: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=566&cHash=db55f3a8829726044512a1fe74cce41b (дата обращения: 10.08.2024).
- [16]. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 33th Informational Supplement. Wayne, PA: CLSI; 2023. // *CLSI.org*. – URL: https://clsi.org/media/tc4b1paf/m10033_samplepages-1.pdf (дата обращения: 10.08.2024).
- [17]. 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 // *ISO.org*. – URL: <https://www.iso.org/standard/70464.html> (дата обращения 10.08.2024).
- [18]. Тапальский Д.В. Чувствительность к комбинациям антибиотиков продуцирующих карбапенемазы нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Беларуси. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018. Т.20. № 3. С. 182–191.
- [19]. Laishram S., Pragasam A.K., Bakthavatchalam Y.D. et al. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies // *Indian J Med Microbiol*. 2017. Vol. 35. P. 445–468.
- [20]. Горбич Ю.Л. Инфекции, вызываемые *Acinetobacter baumannii*, и их рациональная антибактериальная терапия: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Мн: Белорусский государственный медицинский университет, 2012. С.27.
- [21]. Тапальский Д.В., Бонда Н.А. *Acinetobacter baumannii*: распространенность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков // *Журнал ГрГМУ*. 2018. № 3. С. 286–291.
- [22]. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. – URL: <https://amrmap.ru/> (дата обращения: 30.11.2024).
- [23]. Udy A.A., Roberts J.A., Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. // *Intensive Care Med*. 2013. Vol.39. № 12. P. 2070–2082.
- [24]. Roberts J. A., De Waele J. J., Dimopoulos G. et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic // *BMC Infectious Diseases*. 2012. Vol. 12. № 152.
- [25]. Мательский Н.А., Пузанов Р.М., Горбич Ю.Л. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг колистина в отделении реанимации и интенсивной терапии детского онкогематологического стационара // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2024. Т. 13. № 2. С. 131–140.
- [26]. Rodriguez C.H., Brune A., Nastro M. et al. In vitro synergistic activity of the sulbactam/avibactam combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Journal of Medical Microbiology*. 2020. Vol. 69. № 7. P. 928–931.
- [27]. Pasteran F., Cedano J., Baez M. et al. A New Twist: The Combination of Sulbactam/Avibactam Enhances Sulbactam Activity against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) Isolates // *Antibiotics (Basel)*. 2021. Vol. 13. № 10 (5). P. 577.

N. A. MATSELSKI

SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS AND THEIR COMBINATIONS OF ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS IN PATIENTS OF ONCOHEMATOLOGY HOSPITAL WITH SEPSIS

State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology», Minsk, Belarus

Summary

The aim of the study was to assess the prevalence of *A. baumannii* resistance to empirically prescribed antibacterial drugs, to identify the production of acquired carbapenemases and to evaluate the sensitivity of resistant strains to new antibiotics and their combinations. Minimum inhibitory concentrations of antibiotics were determined for 20 *A. baumannii* strains using the broth microdilution method. Sensitivity to antibiotic combinations was assessed using a modified method for testing the bactericidal activity of various combinations. The efficiency of the sulbactam/avibactam combination against sulbactam-resistant strains was analyzed using the checkerboard method. All strains were analyzed for the presence of carbapenemase genes (OXA-23, OXA-40, IMP, VIM, NDM, GES). The main mechanism of resistance of *A. baumannii* to carbapenems was the production of acquired carbapenemases OXA-24/40 and/or OXA-23. The combination of sulbactam with avibactam was effective against sulbactam-resistant strains.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, antibiotic combinations, carbapenemases, ceftazidime/avibactam, sulbactam.