

# ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ

Насер Н.Р.\*<sup>1,2</sup>, Шляпников С.А.<sup>1</sup>

DOI: 10.25881/20728255\_2023\_18\_1\_91

<sup>1</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

**Резюме.** Результат лечения пациентов с тяжелым сепсисом напрямую зависит от своевременно назначенной адекватной антимикробной терапии. Рост числа инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями, в том числе *Kl.pneumoniae*, усложняет подбор адекватной эмпирической схемы антибактериальной терапии. Ранняя детекция у *Kl.pneumoniae* способности к продукции карбапенемазы является реальной возможностью оптимизации антибактериальной терапии, своевременного назначения адекватной схемы антимикробной терапии. Оценка факторов риска носительства карбапенем-резистентных штаммов энтеробактерий позволяет определить группу пациентов с риском носительства таких штаммов энтеробактерий, шире в данной группе использовать методы ранней детекции генов резистентности к антибиотикам у энтеробактерий и использовать в качестве стартовой эмпирической терапии соответствующие эффективные антибиотики.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, антибиотикорезистентные возбудители, устойчивость к карбапенемам *Kl.pneumoniae*, ранняя диагностика продукции генов карбапенемазы.

## Актуальность

Своевременно назначенная адекватная антимикробная терапия является важным фактором успешного лечения подавляющего большинства хирургических инфекций [1]. Одним из существеннейших критериев адекватности эмпирической схемы антибактериальной терапии является активность назначаемого антибиотика в отношении предполагаемого возбудителя [1;2]. Проблема своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии неразрывно связана с проблемой максимально быстрого выявления возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным средствам. Неуклонный рост антибиотикорезистентности возбудителей хирургических инфекций, сепсиса усложняет проблему своевременного назначения адекватной эмпирической антибактериальной терапии [3;4]. Традиционные микробиологические методы детекции возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам занимают не менее чем 48 час., обычно — 5–7 суток. Исходя из этого, крайне актуален вопрос экспресс диагностики возбудителей, определения антибиотикограммы [3;5]. В ряде случаев производится детекция даже не самого микроорганизма, а определенных механизмов резистентности. В основе многих способов ранней детекции возбудителя или механизма устойчивости к антибиотикам лежит ис-

## POSSIBILITIES FOR OPTIMIZATION OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF INFECTIONS CAUSED BY CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIALES

Nasser N.R.\*<sup>1,2</sup>, Shlyapnikov S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute Of Emergency Medicine named after I.I. Djanelidze, St. Petersburg

<sup>2</sup> NWSMU named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

**Abstract.** The result of treatment of patients with severe sepsis directly depends on timely prescribed adequate antimicrobial therapy. An increase in the number of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales, including *Kl.pneumoniae*, complicates the selection of an adequate empirical antibiotic therapy regimen. Early detection of the ability to produce carbapenemase in *Kl.pneumoniae* is a real opportunity to optimize antibiotic therapy, timely appointment of an adequate antimicrobial therapy regimen. The assessment of risk factors for carriage of carbapenem-resistant strains of Enterobacteriales makes it possible to identify a group of patients at risk of carrying such strains of Enterobacteriales, to use methods of early detection of antibiotic resistance genes in Enterobacteriales more widely in this group and to use appropriate effective antibiotics as a starting empirical therapy.

**Keywords:** antibiotic therapy, antibiotic-resistant pathogens, resistance to carbapenems *Kl.pneumoniae*, early diagnosis of carbapenemase gene production.

пользование методики полимеразной цепной реакции, которая позволяет выявить гены резистентности к тем или иным группам антимикробных средств, в том числе устойчивости энтеробактерий к карбапенемам. Наибольший интерес представляет клебсиелла, устойчивая к карбапенемным антибиотикам — *Kl.pneumoniae*, которая практически во всех стационарах стала лидером среди возбудителей госпитальных инфекций и чувствительность которой к карбапенемам прогрессивно снижается [6]. Одним из важнейших механизмов устойчивости *Kl.pneumoniae* к карбапенемам является продукция карбапенемазы — ферментов, способных разрушать карбапенемные антибиотики. Способность к продукции карбапенемазы генетически детерминировано, способность к выработке разных карбапенемаз обусловлена наличием разных генов. Для Санкт-Петербурга наиболее актуальными являются: NDM-тип (Нью-Дели металло-бета-лактамаза) и VIM-тип (металло-бета-лактамазы, класс B), KPC-тип (сериновые бета-лактамазы, класс A) и OXA-48-тип (сериновые бета-лактамазы, класс D) [1;2]. Обычно карбапенем-устойчивые энтеробактерии (в том числе *Kl.pneumoniae*) характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антимикробных препаратов других групп, при этом могут сохранять чувствительность к препаратам

\* e-mail: Nadegda\_nasser@mail.ru

группы тетрациклинов, полимиксином и фосфомицину. Ранняя детекция наличия у возбудителя генов, кодирующих способность к синтезу карбапенемаз, может являться важным вектором в выборе схемы стартовой антибактериальной терапии.

### Цель исследования

Оптимизация антибактериальной терапии пациентов с тяжелыми хирургическими инфекциями, вызванными карбапенем-устойчивыми штаммами *Kl.pneumoniae*, путем ранней детекции генов устойчивости к карбапенемам.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им.И.И. Джанелидзе, отделения реанимации и интенсивной терапии для лечения пациентов с тяжелым сепсисом. Исследование являлось пилотным. В исследование вошли 20 пациентов с тяжелым сепсисом, которым наряду с традиционно выполняемыми микробиологическими исследованиями, в случае выделения *Kl.pneumoniae* из локуса инфекции, выполнялось определение наличия у возбудителя генов, отвечающих за продукцию карбапенемаз. Исследование проводилось на аппарате GeneXpert (CERBEID INNOVATION) с набором «тест Xpert®Carba-R Assay» для обнаружения и дифференциации нуклеотидных последовательностей генов *bla KPC*, *bla NDM*, *bla VIM*, *bla OXA-48*, *bla IMP-1*. В основе анализа лежит автоматизированная технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Исходно система была разработана для обнаружения бактерий, нечувствительных к карбапенемам, колонизирующих пациентов, находящихся в медицинских учреждениях и имела, по большей части, только эпидемиологическое значение. Было проведено исследование всех, подряд выделяемых у пациентов с хирургическим тяжелым сепсисом, штаммов *Kl.pneumoniae* из локусов инфекции. Исследование проводилось одновременно с выполнением классической методики выделения микроорганизма, определением его видовой принадлежности и чувствительности к антимикробным средствам. Согласно инструкции, генотипирование возможно проводить и в нативном материале из локуса инфекции, но в нашем исследовании мы использовали чистую выделенную культуру *Kl.pneumoniae*, поэтому исследование заняло не 1 час (48 мин. — из инструкции), а выполнялось на следующий день, после получения культуры. В среднем, ответ был получен через 24 часа. В исследование вошли 20 пациентов.

### Полученные результаты

Среди всех 20 штаммов *Kl.pneumoniae* гены устойчивости к карбапенемам были выявлены у 18 штаммов: 12 штаммов — OXA 48; 4 — NDM; 4 — KPC. Как видно из полученных данных пилотного исследования по одномоментному скринингу пациентов специализированных

отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ для лечения пациентов с различными видами системных инфекционных заболеваний и осложнений, сепсиса) на выявление у причинно-значимых энтеробактерий генов, ответственных за продукцию карбапенемаз, частота выделения карбапенем-резистентных энтеробактерий (в частности *Kl.pneumoniae*) в ОРИТ крайне высока.

В исследовании были проанализированы антибиотикограммы штаммов *Kl.pneumoniae* с установленным генотипом резистентности к карбапенемам. Оба штамма с геном KPC — сохраняли чувствительность к доксициклину и аминогликозидам (амикацин, гентамицин). Из 12 штаммов с OXA 48: 2 штамма сохраняли чувствительность к доксициклину, 3 — к гентамицину, 1 — к амикацину. Из 4 штаммов *Kl.pneumoniae* с NDM — 1 сохранял чувствительность к доксициклину и 1 штамм к гентамицину. Исследование на чувствительность к полимиксином не проводилось. В целом — из 18 штаммов — 6 (33%) были панрезистентными, не чувствительными ко всем определяемым группам антибиотиков. В плане лечения могут быть рассмотрены только полимиксины, фосфомицин, комбинация азтреонама с цефтазидим/авибактамом (NDM, OXA 48) или монотерапия цефтазидим/авибактамом при инфекции *Kl.pneumoniae*, связанной с продукцией KPC.

После получения результатов генотипирования всем пациентам была проведена коррекция схемы антибактериальной терапии (в среднем на 72 часа раньше получения результатов традиционного микробиологического исследования), в основном включавшее назначение полимиксина и доксициклина (на основе локальных данных антибиотикорезистентности возбудителей). После получения антибиотикограммы — при наличии данных о чувствительности в схемы были включены аминогликозиды.

Был проведен анализ группы исследования на предмет наличия факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов (возраст, наличие предшествующих госпитализаций, наличие предшествующих курсов антибактериальной терапии, сроки нахождения в ОРИТ, полиморбидность). В результате: в исследование вошли 10 женщин — средний возраст 81 год (61–90 лет) и 8 мужчин — средний возраст 59 лет (35–81); все пациенты с осложненным течением основного заболевания и тяжелой сопутствующей патологией. Сроки нахождения в ОРИТ, когда выявлен карбапенем-резистентный штамм *Kl.pneumoniae* составили от 10 до 15 суток. У семерых пациентов эти сроки составили от 1 до 5 суток, но у всех семерых в анамнезе отмечаются предшествующие госпитализации (все пациенты были переведены в специализированное ОРИТ из других стационаров). Все пациенты на момент проведения исследования получали антимикробную терапию, включавшую в себя назначение карбапенемов. Полученными результатами мы подтвердили значимость таких факторов риска носительства антибиотикорезистентности как пожилой возраст, на-

личие в анамнезе предшествующих госпитализаций и антимикробной терапии, длительность находений в ОРИТ, тяжелый коморбидный фон.

Следует отметить, что неблагоприятный исход заболевания имел место у 15 пациентов, выписка из стационара — у одного пациента и два пациента переведены для дальнейшего лечения в другие специализированные стационары в связи с развитием новой коронавирусной инфекции.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что детекция механизмов устойчивости у возбудителей (в нашем исследовании — детекция генов карбапенемрезистентности у энтеробактерий, в частности — *Kl.pneumoniae*) позволяет в более ранние сроки, по сравнению с традиционными микробиологическими исследованиями, выявить способность к продукции карбапенемаз и тем самым повысить адекватность антибактериальной терапии.

С целью оптимизации эмпирической антибактериальной терапии тяжелого сепсиса следует шире использовать современные возможности ранней диагностики как возбудителя, так и механизмов резистентности к антибиотикам. Факторы риска носительства и значимости в инфекционном процессе проблемных по чувствительности к антибиотикам возбудителей являются известными — пожилой возраст, предшествующие госпитализации и антимикробная терапия, полиморбидность и длительное нахождение в ОРИТ, с тем лишь отличием, что все актуальнее становится вопрос не просто полирезистентности возбудителей, а экстремальной или панрезистентности, т.е. устойчивости практически ко всем антибиотикам. Наличие у пациентов сепсиса и факторов риска носительства антибиотикорезистентных штаммов может рассматриваться как показания к применению метод ранней детекции как возбудителей так и механизмов их антибиотикорезистентности, большая часть из которых базируется на методике ПЦР и на настоящий момент является для большинства лечебно-диагностических учреждений значительно ресурсно-затратной процедурой.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шляпников С.А., Щеголев А.В., Насер Н.Р. и др. Сепсис. Краткий курс для практического врача. — СПб: Человек и его здоровье, 2018. — 322 с. [Shlyapnikov SA, Shchegolev AV, Naser NR, et al. Sepsis. A short course for a practitioner. St. Petersburg: Man and His Health, 2018. 322 p. (In Russ.)]
2. Шляпников С.А., Афончиков В.С., Насер Н.Р. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. Санкт-Петербург: БМН, 2017. — 76с. [Shlyapnikov SA, Afonchikov VS, Nasser NR, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in treatment-and-prophylactic organizations of St. Petersburg. St. Petersburg: BMN, 2017. 76p. (In Russ.)]
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // Антибиотики и Химиотерапия. — 2020. — Т.65(5-6). — С.41-69. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65(5-6): 41-69. (In Russ.)] doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
4. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Бородин М.А., Рязанова Е.П. Современные проблемы антибиотикотерапии сепсиса. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. — С.194-196. [Shlyapnikov SA, Naser NR, Borodina MA, Ryzanova EP. Modern problems of antibiotic therapy of sepsis. Collection of materials of the conference of the Association of General Surgeons, timed to the anniversary of the Department of General Surgery of YSMU. Yaroslavl, 2020: 194-196. (In Russ.)]
5. Быков А.О., Суворова М.П., Бурмистрова Е.Н., Проценко Д.Н. и др. Инфекции в ОРИТ, вызванные *Kl.pneumoniae*, устойчивой к карбапенемам: распространенность, механизмы резистентности и клиническое значение. XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 2019. — С.37-38. [Bykov AO, Suvorova MP, Burmistrova EN, Protsenko DN, et al. Infections in ICU caused by *Kl.pneumoniae* resistant to carbapenem: prevalence, mechanisms of resistance and clinical significance. XVIII Congress of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. 2019: 37-38. (In Russ.)]
6. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т.17. — С.52-83. [Beloborodov VB, Gusarov G, Dekhnic AV, Zamyatin MN, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2020; 17(1): 52-83. (In Russ.)] doi: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83.