УДК: 579.842.1+615.3
DOI: 10.55359/2782-3296.2023.81.63.005

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КАРБАПЕНЕМОВ (БИАПЕНЕМ/МЕРАПЕНЕМ) В ТЕРАПИИ КАРБАПЕНЕМАЗОПРОДУЦИРУЮЩИХ ENTEROBACTERALES

Доев Д.П.

Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр, г. Беслан, Россия

Резюме. Карбапенемные антибиотики по прежнем занимают лидирующую позицию в лечении назокомиальной инфекции. Однако начиная с середины 2000-х годов значение этой группы антибиотиков начало постепенно снижаться из-за распространения резистентности, прежде всего, обусловленной продукцией бактериями ферментов карбапенемаз [1,2]. В Российской Федерации на сегодняшний день доминируют NDM- и OXA-48-типы карбапенемаз [4]. Согласно литературным данным активность карбопенемов отличается в зависимости от продуцентов карбопенемаз бактериями. Целью настоящей работы была сравнительная оценка активности биапенема, меропенема в отношении представителей Klebsiella pneumonia- 6 изолятов и Escherichia coli -3 изолята продуцирующих карбапенемазы. Материал и методы исследования. Определение чувствительности к биапенему и меропенему проводилось референтным методом микроразведений в жидкой питательной среде в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Детекция генов карбапенемаз KPC/OXA-48 и NDM проводилась с помощью набора реагента «ДНК-сорб-В» АмплиСенс.

Результаты исследования: сравнительный анализ меропенема/биапенема, показал, что Enterobacterales (Klebsiella pneumonia и Escherichia coli) продуцирующие карбапенемазы NDM, OXA-48 проявляли бóльшую чувствительность к биапенему, чем к меропенему. Причина выявленных различий в настоящее время не известна, возможно биапенем более устойчив к гидролизу карбапенемаз по сравнению с другими карбапенемами.

Ключевые слова: *биапенем, меропенем, карбапенемазы класса KPC, OXA-48, NDM, Enterobacterales*

COMPARATIVE ACTIVITY OF CARBAPENEMS (BIAPENEM/MERAPENEM) IN THE THERAPY OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERALES

Doev D.P.

North-Caucasian multidisciplinary medical center, Vladikavkaz, Russia

Summary. Carbapenem antibiotics, according to the previous ones, occupy a leading position in the treatment of nasocomial infection. However, since the mid-2000s, the importance of this group of antibiotics began to gradually decrease due to the spread of resistance, primarily due to the production of carbapenemase enzymes by bacteria [1,2]. The Russian Federation is currently dominated by NDM and OXA-48 types of carbapenemases [4]. According to literature data, the activity of carbopenems differs depending on the producers of carbopenemases by bacteria. The

purpose of the present work was to compare the activity of Biapenem, Meropenem against Klebsiella pneumonia- 6 isolates and Escherichia coli -3 carbapenemase producing isolates. Research material and methods. The determination of sensitivity to biapenem and meropenem was carried out by the reference method of microdilutions in the liquid culture medium in accordance with GOST R ISO 20776-1-2010 with the determination of the minimum suppressive concentration (IPC). Detection of the KRS/OKhA-48 and NDM carbapenemases genes was carried out using the AmpliSens «DNA-sorb-B» reagent kit. Study results: comparative analysis of meropenem/biapenem showed that Enterobacterales (Klebsiella pneumonia and Escherichia coli) producing NDM carbapenemases OXA-48 showed greater sensitivity to biapenem than to meropenem. The reason for the detected differences is not currently known, possibly biapenem is more resistant to hydrolysis of carbapenemases compared to other carbapenems.

Key words: *biapenem, meropenem, class carbapenemase KPC, OXA-48, NDM, Enterobacterales*

Карбапенемные антибиотики по прежнем занимают лидирующую позицию в лечении назокомиальной инфекции. Благодаря крайне широкому спектру действия и способности преодолевать механизмы резистентности бактерий, карбапенемы в течение долгого времени оставались наиболее надёжными средствами лечения тяжёлых госпитальных инфекций. Однако начиная с середины 2000-х годов значение этой группы антибиотиков начало постепенно снижаться из-за распространения резистентности, прежде всего, обусловленной продукцией бактериями ферментов карбапенемаз [1,2].

В зависимости от структуры активного центра бета-лактамазы (в том числе и карбапенемазы) делятся на две группы: сериновые и металло-бета-лактамазы. У первых в активном центре находится аминокислота серин, у вторых — атом цинка. Кроме этого, в зависимости от аминокислотной последовательности бета-лактамазы делятся на 4 класса [3]. Классы A, C и D относятся к сериновым бета-лактамазам, а класс B — к металло-бета-лактамазам (рис. 1).

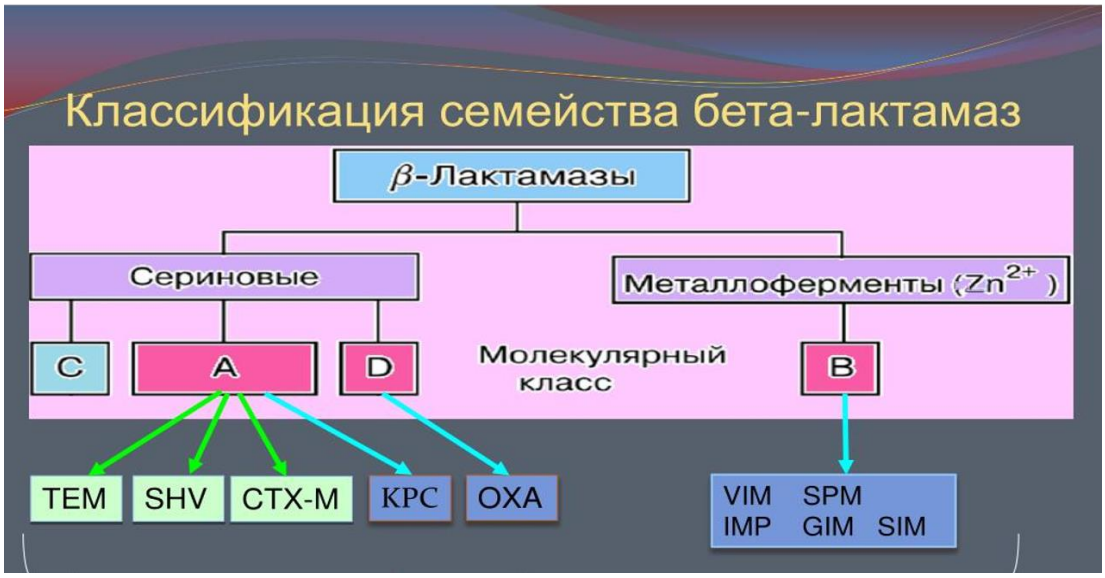

Рисунок 1 - классификация семейства бета-лактамаз

Из всего разнообразия карбапенемаз наибольшее значение и распространение имеют три группы. Две из них относятся к сериновым бета-лактамазам: KPC-тип (более 100 вариантов) и OXA-48-тип (около 60 вариантов), а одна — к металло-бета-лактамазам NDM-тип (более 40 вариантов). Меньшее значение имеют карбапенемазы групп IMI, VIM, SME, IMI, NMC и другие. В Российской Федерации на сегодняшний

день доминируют NDM- и OXA-48-типы карбапенемаз [4].

Согласно литературным данным активность карбопенемов отличается в зависимости от продуцентов карбапенемаз бактериями. В своих работах Livermore D.M. указывает на значительно меньшее МПК биапенема в отношении продуцентов NDM и KPC, OXA-48-типов карбапенемаз по сравнению с другими карбапенемами, в частности меропенемом [5]. Данный факт в своей работе подтверждает и Гордина Е.М. [6].

В тоже время по данным Козлова Р.С. биапенем не имеет преимуществ перед такими карбапенемами как меропенем/имипинем и сопоставим с ними по степени активности [7].

В этой связи целью настоящей работы была сравнительная оценка активности биапенема, меропенема в отношении представителей граммотрицательной флоры Enterobacterales (Klebsiella pneumonia, Escherichia coli) продуцирующих карбапенемазы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 9 изолятов грамотрицательной флоры семейства enterobacterales (Klebsiella pneumonia -6 изолятов, Escherichia coli- 3 изолятов) выделенных из мокроты трахеобронхиального дерева у пациентов с клиническими и лабораторными данными воспалительного процесса. Определение чувствительности к биапенему и меропенему проводилось референтным методом микроразведений в жидкой питательной среде в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Детекция генов карбапенемаз KPC/OXA-48 и NDM проводилась с помощью молекулярно-генетический анализа, методом ПЦР в режиме реального времени. Данный метод основан на амплификации целевых последовательностей ДНК микроорганизма с детекцией продуктов амплификации и может быть выполнен как с использованием в качестве субстрата колоний микроорганизмов, так и непосредственно клинических образцов, что существенно ускоряет получение результатов [8]. С этой целью использовали набор реагента «ДНК-сорб-В» АмплиСенс.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленные карбапенемазы у представителей enterobacterales распределились следующим образом: продуценты NDM карбапенемазы- 3 изолята, продуценты OXA-48 карбапенемазы-5 изолятов и продуценты KPC карбапенемазы- 1 изолят.

Распределение МПК биапенема и меропенема в отношении Klebsiella pneumonia и Escherichia coli представлено на (рис. 2).

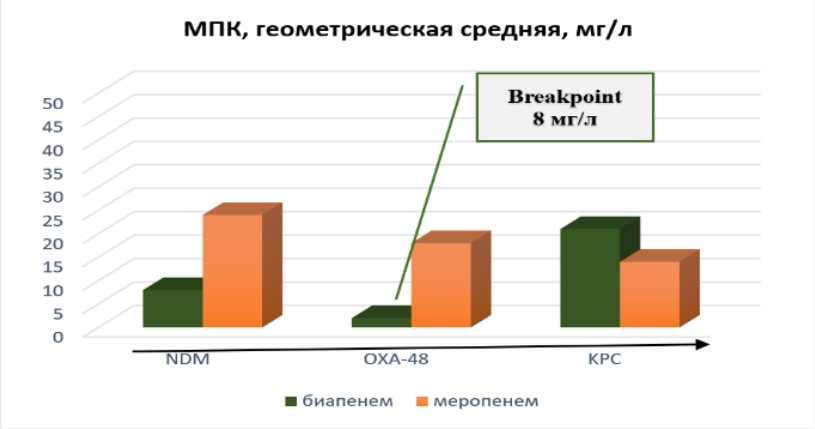

Рисунок 2 - МПК биапенема/меропенема к продуцентам карбапенемаз Enterobacterales

Следует отметить, что европейская организация EUCAST не приводит критерии чувствительности к биапенему. На основании фармакодинамических исследований обоснованы следующие

критерии чувствительности к данному препарату: устойчивые штаммы- МПК > 8 мг/л, чувствительные штаммы- МПК ≤ 2 мг/л;

штаммы с МПК 4 -8 мг/л следует относить к промежуточным или, с современной позиции, чувствительным в увеличенной дозе [9].

В ходе исследования было выявлено следующее. У двоих из трех изолятов продуцирующих NDM, МПК к биапенему находилось в промежуточной зоне, т.е. менее 8 мг/л, тогда как МПК к меропенему у всех трех изолятов находилась в зоне нечувствительности, т.е. более 8 мг/л.

Среди изолятов продуцирующих OXA-48, трое из пяти показали чувствительность к биапенему, МПК было менее 2 мг/л, тогда как к меропенему только у одного изолята МПК находилась в условно чувствительной зоне (промежуточной), т. е. 4-8 мг/л. Для изолята продуцирующего КРС, МПК обоих антибиотиков находилось в зоне нечувствительности, т. е. > 8 мг/л.

ВЫВОДЫ

Биапенем является новым представителем карбапенемных антибиотиков, проявляет хорошую активность в отношении Enterobacterales продуцирующих карбапенемазы NDM и OXA-48-типов. Учитывая бо́льшую чувствительность к нему среди изолятов указанного вида бактерий, данный препарат возможно имеет преимущество

среди других представителей карбапенемов. Причина выявленных различий в настоящее время не известна, возможно биапенем более устойчив к гидролизу карбапенемаз по сравнению с другими карбапенемами [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel G., Bonomo R. «Stormy waters ahead»: global emergence of carbapenemases. Front Microbiol. 2013; 4: 48-51.

2. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo-β-Lactamases:the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 306–325.

3. Яковлев С.В., Суворова М.П. Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67: 8–29.

4. Лазарева И. В., Агеевец В.А. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. Антибиотики и химиотер. 2016; 61: 28–38.

5. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. J Antimicrob Chemother. 2013; 68 (1):153–158.

6. Гордина Е.М. Активность биапенема в отношении меропенем-устойчивых Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67: 23-28

7. Козлов Р.С., Азизов И.С. In vitro чувствительность к биапенему и другим карбапенемам клинических изолятов Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (3): 280-291.

8. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз.

9. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 125-133.

10. Агеевец В.А., Сулян О.С. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67: 9-15

REFERENCES

1. Patel G., Bonomo R. «Stormy waters ahead»: global emergence of carbapenemases. Front Microbiol. 2013; 4: 48-51.

2. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo-β-Lactamases:the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005; 18: 306–325.

3. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Infekcii, vyzvannye karbapenemrezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizacii antibakterial'noj terapii [Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization]. Antibiotiki i himioterapiya. 2022; 67: 8–29 (in Russian)

4. Lazareva I. V., Ageevec V.A. Rasprostranenie i antibakterial'naya rezistentnost' gramotricatel'nyh bakterij, producentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotoryh drugih regionah Rossijskoj Federacii Prevalence and Antibiotic Resistance of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria in Saint Petersburg and Some Other Regions of the Russian Federation [Prevalence and Antibiotic Resistance of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria in Saint Petersburg and Some Other Regions of the Russian Federation]. Antibiotiki i himioterapiya. 2016; 61: 28–38 (in Russian)

5. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. J Antimicrob Chemother. 2013; 68 (1):153–158.

6. Gordina E.M. Aktivnost' biapenema v otnoshenii meropenem-ustojchivyh Klebsiella pneumoniae Pseudomonas aeruginosa. Antibiotiki i himioterapiya [Biapenem Activity Against Meropenem-Resistant Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa]. Antibiotiki i himioterapiya. 2022; 67: 23–28 (in Russian)

7. Kozlov R.S., Azizov I.S. In vitro chuvstvitel'nost' k biapenemu i drugim karbapenemam klinicheskih izolyatov Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. i predstavitelej poryadka Enterobacterales, vydelennyh u gospitalizirovannyh pacientov v razlichnyh regionah Rossii [In vitro activity of biapenem and other carbapenems against Russian clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., and Enterobacterales]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2021; 23 (3): 280-291 (in Russian)

8. Popov D.A. Sravnitel'naya harakteristika sovremennyh metodov opredeleniya produkcii karbapenemaz. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Comparative review of the modern methods for carbapenemases detection]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2019; 21 (2): 125-133 (in Russian)

9. Ageevec V.A., Sulyan O.S. Sravnitel'naya aktivnost' karbapenemnyh antibiotikov v otnoshenii gramotricatel'nyh producentov karbapenemaz razlichnyh grupp. Antibiotiki i himioterapiya [Comparative Activity of Carbapenem Antibiotics Against Gram-Negative Carbapenemase Producers of Different Groups]. Antibiotiki i himioterapiya. 2022; 67: 9 –15 (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доев Денис Петрович
- ФГБУ Северо-Кавказский Многопрофильный медицинский центр, РФ
- Заведующий отделением анестезиологии и реанимации
- кандидат медицинских наук
- республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Владикавказская 43, кв 22 (365043)
- e-mail: Denis.doev@mail.ru
- Телефон:8(918)-825-40-50