

Детекция генов приобретенных карбапенемаз у изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови

Хрульнова С.А.¹, Коробова А.Г.¹, Фёдорова А.В.¹, Фролова И.Н.¹, Савочкина Ю.А.², Клясова Г.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Контактный адрес:

Светлана Алексеевна Хрульнова
Эл. почта: khrulnovas@mail.ru

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, гемокультура, опухоли системы крови, карбапенемы, резистентность, ОХА-карбапенемазы.

Цель. Изучить распространенность генов приобретенных карбапенемаз среди изолятов *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. В исследование были включены изоляты *A. baumannii*, выделенные из гемокультуры пациентов, находившихся на лечении в 7 стационарах России (2003–2015 гг.). Чувствительность изолятов *A. baumannii* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2017). Наличие генов карбапенемаз класса D (групп *bla*_{ОХА-51}, *bla*_{ОХА-24/40}, *bla*_{ОХА-23} и *bla*_{ОХА-58}) и класса В (групп *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} и *bla*_{NDM}) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов.

Результаты. Всего исследовано 74 изолята *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры, из которых 55 (74,3%) были нечувствительными к меропенему и/или имипенему. Гены приобретенных ОХА-карбапенемаз обнаружены у 70,9% (39/55) карбапенемонечувствительных изолятов. Гены металло-бета-лактамаз (*bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} и *bla*_{IMP}) выявлены не были. Наиболее распространенными генами приобретенных ОХА-карбапенемаз были *bla*_{ОХА-24/40-like} (51,3%), далее следовали гены групп *bla*_{ОХА-23} (38,5%) и *bla*_{ОХА-58} (10,3%). Значения МПК_{50/90} меропенема и имипенема оказались выше у изолятов *A. baumannii*, несущих гены приобретенных карбапенемаз, по сравнению с нечувствительными к карбапенемам изолятами без приобретенных карбапенемаз. Наиболее высокие значения МПК_{50/90} карбапенемов регистрировались у продуцентов ферментов группы ОХА-24/40 (64 и 128 мкг/мл).

Выводы. Гены приобретенных ОХА-карбапенемаз выявлены у 70,9% карбапенемонечувствительных изолятов *A. baumannii*, среди которых преобладали продуценты ферментов группы ОХА-24/40, имеющие наиболее высокие значения МПК.

Detection of acquired carbapenemase genes among *Acinetobacter baumannii* isolated from blood culture in patients with hematological malignancies

Khrulnova S.A.¹, Korobova A.G.¹, Fyodorova A.V.¹, Frolova I.N.¹, Savochkina Yu.A.², Klyasova G.A.¹

¹ National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Contacts:

Svetlana A. Khrulnova
E-mail: khrulnovas@mail.ru

Key words: *Acinetobacter baumannii*, blood culture, hematological malignancies, carbapenems, resistance, ОХА-carbapenemases.

Objective. To evaluate the prevalence of acquired carbapenemase genes among *A. baumannii* isolates collected from blood culture in patients with hematological malignancies.

Materials and methods. This prospective multicenter study included *A. baumannii* isolated from blood culture in hematological patients in 7 Russian hospitals (2003–2015). Minimum inhibitory concentrations (MICs) of meropenem and imipenem were determined by broth microdilution method (CLSI, 2017). All *A. baumannii* isolates were tested by multiplex real-time PCR for presence of acquired carbapenemase genes (*bla*_{ОХА-23-like}, *bla*_{ОХА-24/40-like}, *bla*_{ОХА-58-like}, *bla*_{NDM-like}, *bla*_{VIM-like} and *bla*_{IMP-like}).

Results. A total of 74 *A. baumannii* isolates were studied, of them 55 (74.3%) were non-susceptible to meropenem and/or imipenem. Genes of acquired ОХА-carbapenemases were detected in 70.9% (39/55) of carbapenem non-susceptible isolates. Metallo-beta-lactamase genes (*bla*_{NDM-like}, *bla*_{VIM-like} and *bla*_{IMP-like}) were not detected. The most prevalent carbapenemase genes were *bla*_{ОХА-24/40-like} (51.3%), followed by *bla*_{ОХА-23-like} (38.5%) and *bla*_{ОХА-58-like} (10.3%). The MIC_{50/90} values of meropenem and imipenem were higher in carbapenem non-susceptible *A. baumannii* harboring carbapenemase genes compared to isolates without acquired carbapenemase genes. *A. baumannii* isolates carrying *bla*_{ОХА-24/40-like} demonstrated the highest MIC_{50/90} values of carbapenems.

Conclusions. The majority of carbapenem non-susceptible *A. baumannii* isolates (70.9%) carried acquired carbapenemase genes, of which *bla*_{ОХА-24/40-like} were predominant. The highest MIC_{50/90} values of carbapenems were detected in *A. baumannii* harboring *bla*_{ОХА-24/40-like}.

Введение

Acinetobacter baumannii относится к значимым нозокомальным возбудителям, способным вызывать вспышки инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии [1]. Согласно результатам ряда исследований, в России доля *A. baumannii*, выделенных из гемо-

культуры больных опухолями системы крови, составляет 3–4% [2–4]. По данным литературы, этот показатель варьируется от 2,9% до 6% [5, 6], а у реципиентов гемопозитических стволовых клеток достигает 11,8% [7]. По результатам российского многоцентрового эпидемио-

логического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций «МАРАФОН», проведенного в 2013–2014 гг., в многопрофильных стационарах доля *A. baumannii* составила 13,7% от всех выделенных бактериальных изолятов [8].

В настоящее время актуальной проблемой является распространение карбапенемонечувствительных *A. baumannii*. Высокая резистентность к карбапенемам отмечается и у изолятов, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови. Так, согласно результатам российского исследования, у 66–69% изолятов *A. baumannii* была выявлена нечувствительность к карбапенемам [4]. В исследовании, проведенном в Беларуси, доля карбапенеморезистентных изолятов среди *A. baumannii*, вызывающих инфекции кровотока у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, составила 75% (12/16 изолятов) [7]. Кроме того, выделение резистентных к карбапенемам изолятов *A. baumannii* из гемокультуры являлось фактором риска летального исхода в течение 30 дней у больных опухолями системы крови [5, 7]. О высоком уровне устойчивости к карбапенемам сообщается также и у *A. baumannii*, выделенных в многопрофильных стационарах. По данным проспективного исследования (2008–2009 гг.), проведенного в 10 странах Азии, 67,3% изолятов *Acinetobacter* spp., ставших причиной нозокомиальных пневмоний, оказались устойчивыми к имипенему [9]. Согласно данным Европейской системы по надзору за антибиотикорезистентностью (EARS-Net), в 2012–2015 гг. наиболее высокий уровень устойчивости к карбапенемам наблюдался в Греции, Хорватии и Румынии (81,5–93,5%) [10]. Следует отметить, что во всем мире продолжает увеличиваться доля инфекций, вызванных карбапенемонечувствительными *A. baumannii*. По данным российского исследования «МАРАФОН», доля нечувствительных к карбапенемам *A. baumannii* за 7 лет увеличилась на 36–66% [8]. По результатам анализа EARS-Net, в течение 4 лет наблюдений (2012–2015 гг.) наибольший прирост доли устойчивых к карбапенемам *Acinetobacter* spp. был зарегистрирован в Польше и на Кипре (на 27,4% и 26,6% соответственно), а в Норвегии за тот же период частота детекции резистентных к карбапенемам изолятов увеличилась на 9,4% при их полном отсутствии в 2012–2013 гг. [10]. В США доля устойчивых к карбапенемам изолятов выросла с 20,6% (2002 г.) до 49,2% (2008 г.) [11].

Причины устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter* spp. разнообразны и включают в себя изменение проницаемости наружной клеточной мембраны, эффлюкс, продукцию приобретенных карбапенемаз (металло-бета-лактамаз [МБЛ], ОХА-карбапенемаз), гиперпродукцию видоспецифических бета-лактамаз (ОХА-51 и родственных ферментов у *A. baumannii*) [1, 12, 13]. Наиболее значимым из известных механизмов резистентности к карбапенемам является продукция приобретенных карбапенемогидролизующих бета-лактамаз класса D (ОХА-карбапенемазы) и класса B (МБЛ).

Гены bla_{OXA} , кодирующие карбапенемазы *A. baumannii*, относят к 5 филогенетическим группам: $bla_{OXA-51-like}$, $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-24/40-like}$, $bla_{OXA-58-like}$ и $bla_{OXA-143-like}$ [13]. Гены группы bla_{OXA-51} являются видоспецифическими для *A. baumannii*, а группы $bla_{OXA-23-like}$, $bla_{OXA-24/40-like}$, $bla_{OXA-58-like}$ и $bla_{OXA-143-like}$ – приобретенными. Видоспецифические гены $bla_{OXA-51-like}$ экспрессируются слабо, но при определенных

условиях экспрессия этих генов может увеличиваться, что приводит к гиперпродукции фермента и появлению устойчивости к карбапенемам у изолятов *A. baumannii*. Продукция приобретенных карбапенемаз групп ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-58 и ОХА-143 всегда обуславливает устойчивость к карбапенемам.

Целью данного исследования было изучить распространенность генов приобретенных карбапенемаз среди изолятов *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.

Материалы и методы

Источники бактериальных изолятов

Изоляты *A. baumannii* (n = 74) были выделены из гемокультуры у пациентов, находившихся на лечении в гематологических отделениях 7 стационаров 6 городов России (Москва, Челябинск, Ростов-на-Дону, Иркутск, Новосибирск, Барнаул) в период с 2003 по 2015 гг. В исследование включали первый бактериальный изолят, выделенный из гемокультуры. Все включенные в исследование изоляты были доставлены в лабораторию ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где проводилась окончательная идентификация микроорганизмов, определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) и детекция генов резистентности к карбапенемам.

Видовая идентификация и хранение

Видовую идентификацию полученных изолятов проводили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России методом матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Для идентификации полученных изолятов до вида брали изолированные колонии бактерий. Ионизацию бактериальных белков осуществляли с помощью специального реагента – матрицы (α -циано-4-гидроксикоричная кислота и раствор, содержащий 50% ацетонитрила и 2,5% трифторуксусной кислоты). Идентификацию проводили в автоматическом режиме с использованием программы MALDI Biotyper Real Time Classification, версия 3.1 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения коэффициента совпадения (Score) от 2,0 и выше. Видовую идентификацию изолятов *A. baumannii* дополнительно подтверждали с помощью детекции генов видоспецифических бета-лактамаз группы ОХА-51 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием коммерческого набора «АмплиСенс® MDR Ab-OXA-FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Изоляты хранили при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 20% глицерина.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

Чувствительность к АМП исследовали методом последовательных микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями CLSI, 2017 [14]. Категории чувствительности *A. baumannii* к меропенему и имипенему определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), установленных CLSI (чувствительные ≤ 2 мкг/мл, умеренно резистентные

4 мкг/мл, резистентные ≥ 16 мкг/мл). Термин «нечувствительные» изоляты объединял умеренно резистентные и резистентные к АМП микроорганизмы. Статистическую обработку и анализ результатов определения чувствительности проводили с помощью программы WHONET 5.6. Для внутреннего контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *Escherichia coli* ATCC® 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Детекция генов карбапенемаз

Выделение ДНК проводили с помощью коммерческого набора «ГК-Экспресс» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Наличие у *A. baumannii* генов карбапенемаз класса D (групп ОХА-23, ОХА-24/40 и ОХА-58) и класса В (групп IMP, VIM и NDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR Ab-ОХА-FL» и «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Амплификацию проводили в термоциклере CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

Результаты

Всего исследовано 74 изолята *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови. Из них 55 (74,3%) изолятов были нечувствительными к меропенему и/или имипенему (53 (71,6%) и 51 (68,9%) изолятов соответственно). Частота обнаружения генов приобретенных ОХА-карбапенемаз у всех *A. baumannii* составила 52,7% (39/74 изолятов), а среди карбапенемонечувствительных изолятов – 70,9% (39/55 изолятов). Гены МБЛ (bla_{NDM} , bla_{VIM} и bla_{IMP}) обнаружены не были.

Изоляты *A. baumannii* характеризовались высоким уровнем устойчивости к карбапенемам в течение всего анализируемого периода. В разные годы исследования доля карбапенемонечувствительных *A. baumannii* составляла от 64,5% до 90,5% (Рисунок 1). Несмотря на то что с 2003 по 2006 гг. у подавляющего большинства изолятов (72,7%) была выявлена нечувствительность к карбапенемам, ни у одного из них не были обнаружены гены приобретенных карбапенемаз. Первые гены приобретенных ОХА-карбапенемаз были выявлены у карбапенемонечувствительных *A. baumannii* в 2007 г. Все последующие нечувствительные к карбапенемам *A. baumannii*, выделенные в 2007–2010 и 2011–2015 гг., содержали гены приобретенных карбапенемаз (Рисунок 1).

В Таблице 1 представлены данные по детекции генов приобретенных ОХА-карбапенемаз, которые были отнесены к 3 филогенетическим группам: $bla_{ОХА-24/40-like}$, $bla_{ОХА-23-like}$ и $bla_{ОХА-58-like}$. В геномах карбапенемонечувствительных изолятов с продукцией приобретенных

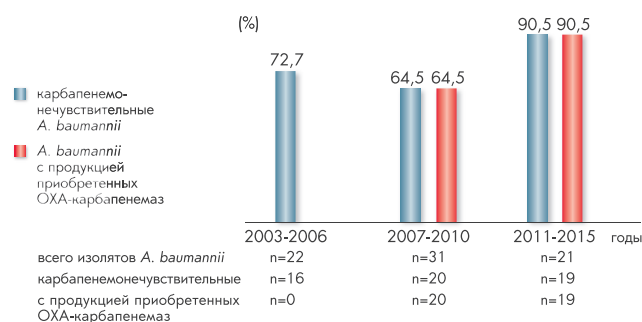


Рисунок 1. Распределение карбапенемонечувствительных изолятов *A. baumannii* в разные периоды исследования

ОХА-карбапенемаз преобладали гены группы $bla_{ОХА-24/40}$, выявленные у 20 (51,3%) из 39 изолятов, далее следовали гены группы $bla_{ОХА-23}$ (38,5%) и $bla_{ОХА-58}$ (10,3%). В анализируемый период доля *A. baumannii*, несущих гены группы $bla_{ОХА-24/40}$, увеличилась незначительно – с 50% (2007–2010 гг.) до 52,6% (2011–2015 гг.), в то время как доля *A. baumannii*, содержащих гены группы $bla_{ОХА-23}$, выросла с 30% до 47,4%. Гены группы $bla_{ОХА-58}$ обнаружены только у 4 (20%) изолятов *A. baumannii*, выделенных в 2007–2010 гг. (Таблица 1).

Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ меропенема и имипенема у *A. baumannii* с продукцией приобретенных ОХА-карбапенемаз были выше значений МПК₅₀ и МПК₉₀ этих антибиотиков среди карбапенемонечувствительных изолятов без продукции ОХА-карбапенемаз (Таблица 2). Значения МПК₅₀ меропенема составили 64 мкг/мл у изолятов-продуцентов приобретенных карбапенемаз против 16 мкг/мл у изолятов без продукции этих ферментов, а имипенема – 32 против 4 мкг/мл соответственно. Наиболее высокие значения МПК₅₀ и МПК₉₀ карбапенемов определены у изолятов *A. baumannii*, несущих гены группы $bla_{ОХА-24/40}$,

Таблица 2. Значения МПК меропенема и имипенема у *A. baumannii*, нечувствительных к карбапенемам (n = 55)

Гены приобретенных ОХА-карбапенемаз	Количество изолятов, n	Значения МПК (мкг/мл)			
		меропенем		имипенем	
		МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Не выявлены	16	16	32	4	16
Выявлены,	39	64	128	32	128
из них:					
$bla_{ОХА-24/40-like}$	20	64	128	64	128
$bla_{ОХА-23-like}$	15	16	64	16	64
$bla_{ОХА-58-like}$	4	16	64	32	32

Таблица 1. Распределение изолятов *A. baumannii* с продукцией приобретенных ОХА-карбапенемаз в разные периоды исследования

Период исследования (годы)	Число изолятов с приобретенными ОХА-карбапенемазами, n	Число изолятов, содержащих гены приобретенных ОХА-карбапенемаз, n (%)		
		$bla_{ОХА-24/40-like}$	$bla_{ОХА-23-like}$	$bla_{ОХА-58-like}$
2003–2006	0	0	0	0
2007–2010	20	10 (50)	6 (30)	4 (20)
2011–2015	19	10 (52,6)	9 (47,4)	0
Всего, n (%)	39	20 (51,3)	15 (38,5)	4 (10,3)

и составили 64 и 128 мкг/мл соответственно. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ карбапенемов у изолятов, содержащих в своем геноме гены группы *bla*_{OXA-23}, были ниже и соответствовали 16 и 64 мкг/мл (Таблица 2).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании нечувствительность к карбапенемам была выявлена у 74,3% изолятов *A. baumannii*. По результатам ряда других исследований, посвященных изучению *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных гемобластозами, доля карбапенемонечувствительных изолятов варьировала от 36,1% [5] до 100% [6]. О различиях в уровне устойчивости к карбапенемам сообщалось и среди изолятов *A. baumannii*, выделенных в многопрофильных стационарах. Так, в Испании доля нечувствительных к карбапенемам изолятов *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры, составила 84,75% [15], а в Италии – 54% [16].

Первыми ОХА-карбапенемазами, обнаруженными у *A. baumannii*, стали ферменты группы ОХА-23. Изолят *A. baumannii*, содержащий ген *bla*_{OXA-23}, выделили из гемокультуры больного в 1985 г. в Эдинбурге (Шотландия) [13]. В настоящее время в большинстве стран мира доминируют *A. baumannii* с продукцией ОХА-23-подобных карбапенемаз [17, 18]. Следующей охарактеризованной группой ОХА-карбапенемаз стали ферменты ОХА-24/40-подобные: изолят *A. baumannii*, несущий ген *bla*_{OXA-24/40}, выделили в Испании в 1997 г. [13]. Гены группы *bla*_{OXA-24/40} чаще встречаются в геномах изолятов *A. baumannii*, выделенных в странах Пиренейского полуострова и Азии [18], и являются доминирующими среди карбапенемонечувствительных *A. baumannii* в России (39,7%) [8]. В 2003 г. во Франции обнаружили изоляты *A. baumannii*, содержащие гены *bla*_{OXA-58}, которые принадлежали к новой группе ОХА-карбапенемаз – ОХА-58-подобные [13]. В период с 1999 по 2009 гг. в ряде средиземноморских стран, в том числе в Италии, Греции, Ливане и Турции, среди устойчивых к карбапенемам *A. baumannii* преобладали изоляты, содержащие в своем геноме гены *bla*_{OXA-58} [20].

По результатам данного исследования, впервые гены приобретенных ОХА-карбапенемаз были обнаружены у *A. baumannii* в 2007 г. и относились к группе ОХА-23-подобных. Изоляты *A. baumannii*, выделенные в 2007–2010 гг., характеризовались разнообразием генов приобретенных ОХА-карбапенемаз (*bla*_{OXA-24/40}, *bla*_{OXA-23} и *bla*_{OXA-58}). Во всех анализируемых периодах преобладали изоляты *A. baumannii*, содержащие гены *bla*_{OXA-24/40-like}, что соотносится с данными других российских исследований, проведенных в многопрофильных стационарах. Так, согласно результатам исследования «МАРАФОН», доля *A. baumannii* с продукцией ОХА-24/40-подобных карбапенемаз составила 81,1% в 2011–2012 гг. и 62,5% в 2013–2014 гг. [8, 21]. Гены группы *bla*_{OXA-24/40} были обнаружены у 94,2% изолятов *A. baumannii*, выделенных при раневой ожоговой инфекции [22]. Следует отметить, что в первых российских исследованиях («РЕЗОРТ» и «РЕВАНШ» в 2002–2004 и 2006–2008 гг.), включавших карбапенемонечувствительные *A. baumannii* с продукцией приобретенных ОХА-карбапенемаз, преобладали гены группы *bla*_{OXA-58} (85%), в то время как доля изолятов, несущих гены *bla*_{OXA-23-like}, составляла всего 15%, а гены группы *bla*_{OXA-24/40} выявлены не были [12]. В

проведенном нами исследовании доля *A. baumannii*, несущих гены *bla*_{OXA-58}, составила всего 10,3%, и эти изоляты были выделены только в течение одного периода времени (2007–2010 гг.). Постепенное уменьшение доли *A. baumannii* с продукцией ОХА-58-подобных ферментов в России отмечено и в исследовании «МАРАФОН», по результатам которого в 2011–2012 гг. гены *bla*_{OXA-58-like} были обнаружены у 9% изолятов с приобретенными ОХА-карбапенемазами, а в 2013–2014 гг. их доля составила только 0,9% [8, 21]. Противоположная ситуация наблюдается с изолятами *A. baumannii*, содержащими гены группы *bla*_{OXA-23}, процент которых в России постепенно растет. Так, в данном исследовании доля *A. baumannii*, содержащих гены группы *bla*_{OXA-23}, увеличилась с 30% (2007–2010 гг.) до 47,4% (2011–2015 гг.), в российском исследовании «МАРАФОН» – с 9,9% (2011–2012 гг.) до 36,6% (2013–2014 гг.) [8, 21]. Увеличение доли изолятов *A. baumannii*, содержащих гены группы *bla*_{OXA-23}, отмечалось и в аналогичных зарубежных исследованиях. Так, в Италии в 2007 г. у *A. baumannii* преобладали гены группы *bla*_{OXA-58-like} (82,3%), к 2011–2013 гг. частота их выявления уменьшилась до 4,5% [16, 23], в то время как доля *A. baumannii*, содержащих гены группы *bla*_{OXA-23}, увеличилась до 81,7–100%. [16, 24]. Похожая картина наблюдалась также в Греции, где до 2009 г. преобладали *A. baumannii*, несущие гены группы *bla*_{OXA-58}, а в 2010–2011 гг. наибольшее распространение у *A. baumannii* получили гены *bla*_{OXA-23-like} (72,4%), доля которых к 2015 г. увеличилась до 96,9% [25, 26].

Было высказано предположение, что распространение ОХА-23-продуцирующих *A. baumannii* может быть связано с более высокой гидролитической активностью ферментов данной группы по сравнению с ОХА-58-подобными ферментами. Возможно, более высокие значения МПК карбапенемов у изолятов, содержащих гены *bla*_{OXA-23-like}, создают им преимущества для персистенции как в макроорганизме, так и в окружающей среде лечебных учреждений [25]. В данном исследовании наиболее высокие значения МПК карбапенемов имели изоляты *A. baumannii* с продукцией карбапенемаз группы ОХА-24/40. Учитывая тенденцию к увеличению доли изолятов, несущих гены группы *bla*_{OXA-23-like}, можно предположить, что в России доминирующим типом ОХА-карбапенемаз могут быть ОХА-23-подобные ферменты, вытеснив с лидирующей позиции ОХА-24/40-подобные ферменты. Похожая ситуация наблюдалась в Португалии, где в начале 2000-х гг. большинство карбапенемонечувствительных изолятов *A. baumannii* несли гены группы *bla*_{OXA-24/40}, а уже в 2004–2008 гг. преобладали изоляты, содержащие гены *bla*_{OXA-23-like} (63,4%) [27].

Заключение

Среди исследованных *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови, преобладали карбапенемонечувствительные изоляты (74,3%), из которых 70,9% содержали в своем геноме гены приобретенных ОХА-карбапенемаз. Наиболее распространенными генами были *bla*_{OXA-24/40-like} (51,3%). У изолятов *A. baumannii* с продукцией карбапенемаз группы ОХА-24/40 регистрировались более высокие значения МПК_{50/90} карбапенемов по сравнению с изолятами, несущими гены *bla*_{OXA-23-like}.

Литература

1. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):538-582. DOI: 10.1128/CMR.00058-07
2. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V., et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2007;52(1):13-18. Russian. (Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и соавт. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология.* 2007;52(1):13-18.).
3. Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Savchenko V.G., ed. Program treatment of blood system diseases. Moscow: Praktika; 2012. p. 827-53. Russian. (Клясова Г.А. Антимикробная терапия. Под редакцией Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. Москва: Практика; 2012. с. 827-853.).
4. Klyasova G.A. Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Savchenko V.G., ed. Algorithms of diagnosing and protocols of treatment of blood system diseases. Moscow: Praktika; 2018. P. 1069-1113. Russian. (Клясова Г.А. Охмат В.А. Антимикробная терапия. Под редакцией Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика; 2018. с. 1067-1113.).
5. Wang X., Zhang L., Sun A., et al. *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicenter retrospective study from the Infection Working Party of Jianguo Society of Hematology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(7):1073-1081. DOI: 10.1007/s10096-016-2895-2
6. Gedik H., Simsek F., Kantürk A., et al. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal – cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:743-752. DOI: 10.2147/TCRM.S68450
7. Stoma I., Karpov I., Milanovich N., Uss A., Iskrov I. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res.* 2016;51(2):102-106. DOI: 10.2147/TCRM.S68450
8. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(1):42-47. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(1):42-47.).
9. Chung D.R., Song J.H., Kim S.H., et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1409-1417. DOI: 10.1164/rccm.201102-0349OC
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
11. Mera R.M., Miller L.A., Amrine-Madsen H., Sahn D.F. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist.* 2010;16:209-215. DOI: 10.1089/mdr.2010.0052
12. Martinovich A.A. Resistance Trends and Epidemiology of *Acinetobacter* Infections in Russia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2010;12(2):96-105. Russian. (Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(2):96-105.).
13. Evans B.A., Amyes S.G. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:241-263. DOI: 10.1128/CMR.00117-13
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Seventh Informational Supplement. CLSI document M100-S27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
15. Dahdouh E., Gómez-Gil R., Pacho S., et al. Clonality, virulence determinants, and profiles of resistance of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from a Spanish hospital. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176824. DOI: 10.1371/journal.pone.0176824
16. Principe L., Piazza A., Giani T., et al. Epidemic diffusion of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in Italy: results of the first cross-sectional countrywide survey. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):3004-3010. DOI: 10.1128/JCM.00291-14
17. Mugnier P.D., Poirel L., Naas T., Nordmann P. Worldwide dissemination of the *bla*_{OXA-23} carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):35-40. DOI: 10.3201/eid1601.090852
18. Viana G.F., Zago M.C., Moreira R.R., et al. IS*Aba1*/*bla*: a serious obstacle to controlling the spread and treatment of *Acinetobacter baumannii* strains. *Am J Infect Control.* 2016;44:593-595. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.11.020
19. Zarrilli R., Giannouli M., Triassi M., Triassi M., Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3:481-489.
20. Di Popolo A., Giannouli M., Triassi M., Brisse S., Zarrilli R. Molecular epidemiological investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):197-201. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03254.x
21. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014; 16 (4):266-272. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(4):266-272.).
22. Gordinskaya N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Karaseva G.N., Nekaeva E.S. Antibiotics sensitivity and molecular mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii*, infectious agents of burn-wound infection. *Medicinskij almanah.* 2015;5(40):99-101. Russian. (Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Карасева Г.Н., Некаева Е.С. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы резистентности *Acinetobacter baumannii*, возбудителей раневой ожоговой инфекции. *Медицинский альманах.* 2015;5(40):99-101.).
23. Migliavacca R., Espinal P., Principe L., et al. Characterization of resistance mechanisms and genetic relatedness of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from blood, Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(2):180-186. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.002
24. Mezzatesta M.L., Caio C., Gona F., et al. Carbapenem and multidrug resistance in Gram-negative bacteria in a single centre in Italy: considerations on *in vitro* assay of active drugs. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:112-116. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.04.014
25. Liakopoulos A., Miriagou V., Katsifas E.A., et al. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(11). pii: 20117.
26. Pournaras S., Dafopoulou K., Del Franco M., et al. Predominance of the predominant clone 2 OXA-23-producing-*Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Greece, 2015: results of a nationwide study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(6):749-753. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.028
27. Grosso F., Quinteira S., Peixe L. Understanding the dynamics of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* lineages within Portugal. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1275-1279. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03469.x