

Активность биापенема в отношении меропенем-устойчивых *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*

*Е. М. ГОРДИНА, С. А. БОЖКОВА, В. В. ШАБАНОВА

ФГБУ «Национальный исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Biapenem Activity Against Meropenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*

*EKATERINA M. GORDINA, SVETLANA A. BOZHKOVA, VALENTINA V. SHABANOVA

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Резюме

В настоящее время растёт разнообразие устойчивых штаммов с определённым набором механизмов резистентности, увеличивается частота их распространения. Одним из вариантов поиска оптимальных путей лечения тяжёлой инфекции, в том числе ортопедической, вызванной *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, является применение новых препаратов с возможной активностью в отношении резистентных штаммов.

Цель — сравнительная оценка антибактериальной активности биапенема в отношении меропенем-устойчивых *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

Материал и методы. В исследование включены 14 изолятов *K. pneumoniae* и 18 — *P. aeruginosa*, устойчивых к меропенему. Определение чувствительности к биапенему и меропенему проводили путём определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) для каждого микроорганизма методом серийных разведений в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Наличие генов карбапенемаз (MBL: VIM-, IMP- и NDM-типов; OXA-48; KPC) определяли методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Максимальное значение МПК меропенема регистрировали у штамма *K. pneumoniae*, продуцирующего карбапенемазы NDM и OXA-48 — 512 мг/л, при этом МПК данного изолята для биапенема составила 256 мг/л. МПК₅₀ меропенема — 16 мг/л, в тоже время данный показатель для биапенема был в 4 раза ниже. МПК₉₀ *P. aeruginosa* для меропенема — 512 мг/л, биапенема — 256 мг/л. Среди всех устойчивых к меропенему штаммов, включённых в исследование, 28,6% изолятов *K. pneumoniae* и 22,2% — *P. aeruginosa* продемонстрировали чувствительность к биапенему, остальные были устойчивы к данному препарату либо чувствительны при увеличенной экспозиции.

Заключение. Сравнительный анализ антибактериальной активности биапенема в отношении меропенем-устойчивых *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* показал, что МПК_{50/90} биапенема в несколько раз меньше, чем у меропенема. Для 25% изученных устойчивых к меропенему изолятов (4 — *K. pneumoniae* и 4 — *P. aeruginosa*) регистрировали наличие чувствительности к данному препарату, ещё 34,8% (6 — *K. pneumoniae* и 5 — *P. aeruginosa*) штаммов были чувствительны при увеличенной экспозиции, что расширяет возможность применения препарата в лечении профильных пациентов.

Ключевые слова: биапенем; меропенем; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Гордина Е. М., Божкова С. А., Шабанова В. В. Активность биапенема в отношении меропенем-устойчивых *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Антибиотики и химиотер. 2022; 67: 3–4: 23–28. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-23-28.

Abstract

Currently, the diversity of resistant strains with a certain set of resistance mechanisms is growing, and the frequency of their distribution is increasing. One of the options for finding optimal ways to treat severe infections, including orthopedic infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, is the use of new drugs with possible activity against resistant strains.

The aim of the study is comparative evaluation of biapenem antibacterial activity against meropenem-resistant *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*.

Materials and Methods. A total of 14 *K. pneumoniae* and 18 *P. aeruginosa* isolates were included in the study. The determination of sensitivity to biapenem and meropenem was carried out via determining the minimum inhibitory concentrations (MIC) for each microorganism by the method of serial dilutions in accordance with ISO 20776-1-2010. Carbapenemase genes (MBL: VIM-, IMP- and NDM-types; OXA-48; KPC) were detected by commercially available real-time PCR.

Results. The highest MIC value of meropenem was registered in the carbapenemase-producing *K. pneumoniae* strain (NDM and OXA-48) and amounted to 512 mg/l, while the MIC value of biapenem in this isolate was 256 mg/l. The MIC₅₀ of meropenem

was determined to be 16 mg/l, while in case of biapenem it was 4 mg/l. MIC₉₀ of meropenem against *Paeruginosa* was 512 mg/l, of biapenem — 256 mg/l. Among all meropenem-resistant strains included in this study, 28.6% *K.pneumoniae* and 22.2% *Paeruginosa* isolates showed sensitivity to biapenem, the rest were resistant to this drug or sensitive at increased exposure.

Conclusion. Comparative analysis of the antibacterial activity against meropenem-resistant *K.pneumoniae* and *Paeruginosa* showed that MIC_{50/90} of biapenem is several times lower than that of meropenem. Sensitivity to this drug was recorded in 25% of the studied isolates resistant to meropenem (4 — *K.pneumoniae* and 4 — *Paeruginosa*), which increases the possibility of using this drug in the treatment of patients with orthopedic infections.

Keywords: biapenem, meropenem, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

For citation: Gordina E. M., Bozhkova S. A., Shabanova V. V. Biapenem activity against meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 3–4: 23–28. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-23-28.

Введение

В течение 50 лет, начиная с 1940-х годов, развитие устойчивости к определённому антибиотiku вызывало минимальные опасения, поскольку быстро разрабатывали и синтезировали новые соединения, которые чаще всего демонстрировали лучшие фармакокинетические и фармакодинамические характеристики в сравнении с имеющимися препаратами. Однако с 1990-х годов последствия повсеместного и зачастую нерационального использования антибиотиков стали очевидными, а количество вводимых в клиническую практику новых антибактериальных препаратов неуклонно сокращалось. В настоящее время на фоне дефицита новых антибактериальных химиопрепаратов резистентность бактерий к антибиотикам представляет собой одну из самых серьёзных проблем медицины XXI века [1].

Карбапенемы, такие как меропенем и имипенем, обладают широким спектром антибактериальной активности и эффективны против многих грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий. Данные препараты ингибируют синтез клеточной стенки бактерий, характеризуются устойчивостью к гидролизу многими β-лактамазами (например, хромосомными и плазмидопосредованными β-лактамазами, включая ферменты расширенного спектра) в сочетании с их способностью прочно соединяться с основными пенициллин-связывающими белками и хорошо проникать в грамотрицательные бактерии. Долгое время данные препараты были наиболее активными антибиотиками резерва и помогали купировать наиболее тяжёлое течение системных инфекций различных локализаций.

Однако, по мере того, как неуклонно растёт разнообразие устойчивых штаммов с определённым набором механизмов резистентности, увеличивается и частота их распространения не только среди пациентов, но и среди населения, что вызывает высокую настороженность у исследователей, клиницистов и системы здравоохранения [2, 3]. Устойчивые к карбапенемам Enterobacteriaceae (CRE) имеют особое значение из-за

их высокой устойчивости, в том числе и к антибиотикам расширенного спектра из других групп [4]. CRE классифицируются как продуценты (CPE) и непродуценты (non-CP CRE) карбапенемаз. Наиболее распространёнными являются карбапенемазы KPC, GES (класс A) и OXA-48-подобные (OXA-48) (класс D), а также металло-β-лактамазы групп VIM, NDM и IMP [5].

Klebsiella pneumoniae и *Pseudomonas aeruginosa* способны вызывать широкий спектр заболеваний, в том числе пневмонии, сепсис, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции области хирургического вмешательства, в частности имплантат-ассоциированные инфекции [3]. Согласно отчёту Centres for Diseases Control за 2019 г., в США с 2012 по 2017 гг. регистрировали 210500 случаев инфекций, вызванных Enterobacteriales с бета-лактамазами расширенного спектра или устойчивыми к карбапенемам, в том числе 6700 инфекций, вызванных *Paeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью, что приводит к 12900 случаям смерти ежегодно [6].

Грамотрицательные бактерии вызывают около 10–20% перипротезной инфекции суставов [7]. Результаты 6-летнего мониторинга структуры возбудителей ортопедических инфекций показали рост удельного веса *K.pneumoniae* до 63,8% в спектре ведущих представителей семейства Enterobacteriaceae [8]. Кроме того, *K.pneumoniae* и *Paeruginosa* входят в группу наиболее распространённых патогенов с высоким уровнем устойчивости, которую Infectious Diseases Society of America обозначило как «ESKAPE-патогены». По данным ВОЗ, бактерии этих видов отнесены к группе возбудителей с «критически высоким уровнем приоритетности» [9]. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» показали, что среди нозокомальных штаммов Enterobacteriales изоляты *K.pneumoniae* составили 47,2% [10].

Одним из вариантов поиска оптимальных путей лечения тяжёлой инфекции, в том числе ортопедической, вызванной *K.pneumoniae* и *Paeruginosa*, является применение новых препаратов с возможной активностью в отношении резистентных штаммов.

Биапенем — это новый парентеральный антибактериальный агент с широким спектром антибактериальной активности *in vitro*, охватывающий многие грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные бактерии, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы [11].

Наибольший интерес представляет изучение антибактериального действия биапенема на штаммы бактерий, устойчивые к другим представителям карбапенемов, в частности, к меропенему.

Цель исследования — сравнительная оценка антибактериальной активности биапенема в отношении меропенем-устойчивых *K.pneumoniae* и *Paeruginosa*.

Материал и методы

В проспективное исследование включали все штаммы *K.pneumoniae* и *Paeruginosa* с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) меропенема выше 2 мг/л, выделенные из тканевых биоптатов, аспиратов и удалённых металлоконструкций (части эндопротезов, винты, пластины, цементные спейсеры), полученных от пациентов с хронической ортопедической инфекцией, оперированных в одном центре в период с 10 января по 31 июля 2021 г.

Выделение клинических изолятов *K.pneumoniae* и *Paeruginosa* выполняли в соответствии со стандартными методиками, утверждёнными в клинике центра в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований (Standards for microbiology investigations (UK SMI)). Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1. (Bruker Daltonics, Германия), Score $\geq 2,0$.

За первое полугодие 2021 г. было выделено и идентифицировано 14 штаммов *K.pneumoniae* и 18 — *Paeruginosa* с МПК меропенема выше 2 мг/л. Чувствительность *K.pneumoniae* изучали к 14 антибактериальным препаратам (ампициллин/сульбактам, амикацин, меропенем, имипенем, эртапенем, тобрамицин, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим, цефотаксим, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, триметоприм/сульфометаксазол, фосфомицин, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам), *Paeruginosa* — к 12 (азтреонам, амикацин, имипенем, меропенем, колистин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, тобрамицин, цефепим, цефтазидим, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам) в соответствии с требованиями EUCAST (2021, v.11.0) [12].

МПК меропенема и биапенема изучали микрометодом, путём последовательных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания) с диапазоном концентраций от 0,125 до 512 мг/л. Для биапенема в актуальных версиях российских, европейских (EUCAST) и американских (CLSI) рекомендаций по определению чувствительности к антимикробным препаратам отсутствуют критерии интерпретации результатов определения чувствительности, поэтому для сравнительной оценки активности биапенема и меропенема рассчитывали МПК₅₀ и МПК₉₀. Для меропенема использовали контрольные точки, представленные в EUCAST v.11.0.

Бактериальную ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ», согласно инструкции производителя (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Детекцию генов приобретённых карбапенемаз групп KPC/OXA-48 и металло-бета-лактамаз группы NDM осуществляли методом Real-time PCR с использованием наборов реагентов с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» (Интерлабсервис, ФБУН ЦНИИЭ, Россия) на приборе «Амплификатор Real-time CFX96 Touch» (BioRAD, США).

Результаты исследования

Девять из 14 штаммов *K.pneumoniae* характеризовались наличием гена *bla*_{NDM} и 1 изолят продуцировал карбапенемазы групп NDM и OXA-48. Для 4 из 18 культур *Paeruginosa* определена продукция металло-бета-лактамазы группы VIM и у 1 — IMP. Закономерности чувствительности к тестируемым препаратам в зависимости от наличия определённых генов карбапенемаз не выявлено, что может быть связано с малой выборкой изученных культур.

Количество чувствительных культур к определённым концентрациям тестируемых препаратов представлено на рис. 1, 2.

Максимальное значение МПК меропенема регистрировали у штамма *K.pneumoniae*, продуцирующего карбапенемазы NDM и OXA-48 — 512 мг/л, при этом МПК биапенема для данного изолята соста-

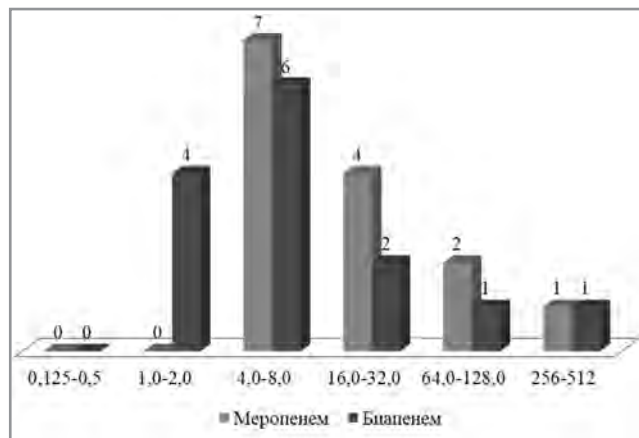


Рис. 1. Активность меропенема и биапенема в отношении *K.pneumoniae* (n=14).

Примечание. Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — МПК, мг/л; по оси ординат — число штаммов.

Fig. 1. Meropenem and biapenem activity against *K.pneumoniae* (n=14).

Note. Here and in fig. 2: on the abscissa axis — MPC, mg/l; on the ordinate axis — the number of strains.

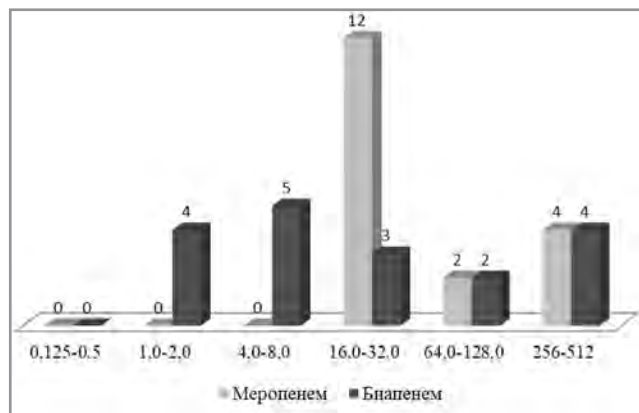


Рис. 2. Активность меропенема и биапенема в отношении *Paeruginosa* (n=18).

Fig. 2. Meropenem and biapenem activity against *Paeruginosa* (n=18).

Показатели МПК тестируемых антибиотиков в отношении карбапенем-устойчивых изолятов
MIC of tested antibiotics against carbapenem-resistant isolates

Показатель	<i>K.pneumoniae</i> (n=14)		<i>Paeruginosa</i> (n=18)	
	биапенем	меропенем	биапенем	меропенем
МПК ₅₀	4	16	8	16
МПК ₉₀	16	128	256	512

вила 256 мг/л. МПК₅₀ меропенема — 16 мг/л, в тоже время данный показатель для биапенема был в 4 раза ниже — 4 мг/л (таблица).

Аналогичная закономерность выявлена в отношении *Paeruginosa*. Так, МПК₉₀ для меропенема — 512 мг/л, биапенема — 256 мг/л.

Следует отметить, что, среди всех устойчивых к меропенему штаммов, включённых в исследование, 28,6% изолятов *K.pneumoniae* и 22,2% *Paeruginosa* продемонстрировали чувствительность к биапенему, остальные были устойчивы к данному препарату либо чувствительны при увеличенной экспозиции.

Обсуждение результатов

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) называет антибиотикорезистентность микробных возбудителей инфекции одной из серьёзнейших угроз для здоровья. Повсеместный рост устойчивости патогенов к антимикробным препаратам, включая антибиотики резерва, привёл к разработке и принятию в 2016 г. в Российской Федерации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности, которая включает несколько глобальных задач, в том числе разработку противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений, а также изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и системный мониторинг её распространения.

Глобальное распространение CRE-патогенов происходит быстрыми темпами и осложняется ограниченными вариантами лечения, которые включают полимиксины, тигециклин, аминокликозиды и, в некоторых случаях, карбапенемы в высоких дозах. Однако, несмотря на это, и указанные препараты могут оказаться неэффективными и вызывать множество нежелательных реакций [13].

Биапенем — оригинальный препарат и это его значительное преимущество. К моменту введения препарата в клиническую практику его активность *in vitro* против широкого круга патогенов показана в ряде исследований в Японии, Северной Америке и Европе [14–16]. Биапенем *in vitro* не уступал, а часто и превосходил имипенем по активности в отношении аэробных грамотрицательных бактерий [14, 15]. При этом МПК₉₀ биапенема была в два–восемь раз ниже, чем для ими-

пенема [15]. Несмотря на повсеместный рост устойчивости к карбапенемам исследование 477 грамотрицательных изолятов, полученных в 18 больницах Санкт-Петербурга, установило, что МПК биапенема в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих бета-лактамазы групп NDM или OXA-48, были самыми низкими в сравнении с таковыми у других карбапенемов. Однако МПК всех тестируемых карбапенемов для штаммов-продуцентов KPC-2 регистрировали 64 мг/л и выше [17]. В нашем исследовании более 70% штаммов *K.pneumoniae* характеризовались продукцией бета-лактамаз группы NDM, а в одном случае сочетанной продукцией OXA-48. При этом значения МПК_{50/90} были, соответственно, в 4 и 8 раз ниже, чем для меропенема. Несколько меньшие различия были установлены для биапенема в отношении *Paeruginosa* — МПК_{50/90} только в 2 раза были ниже препарата сравнения.

Недавно было опубликовано отечественное многоцентровое исследование активности биапенема и других карбапенемов в отношении грамотрицательных патогенов, выделенных от госпитализированных пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями [18]. Авторы отметили схожую с имипенемом и меропенемом активность биапенема в отношении 3139 клинических изолятов Enterobacterales, 793 — *Paeruginosa* и 634 — *Acinetobacter* spp., вне зависимости от наличия различных механизмов ферментативной устойчивости бактерий. При этом для биапенема и имипенема значения МПК_{50/90} в отношении *K.pneumoniae*, продуцирующей NDM-ферменты регистрировали, соответственно, 8/32 мг/л и 32/32 мг/л, OXA-48 — 4/16 мг/л и 4/32 мг/л, KPC — 32/32 мг/л и 32/32 мг/л.

Несмотря на то, что микробиологически более выраженный антибактериальный эффект препарата может быть не столь значителен с клинической точки зрения [12], имеющиеся более ранние публикации демонстрируют высокую клиническую эффективность биапенема при различных нозологиях. Метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований показал, что биапенем не уступал имипенему и меропену по безопасности и эффективности лечения пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, а также с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей и интраабдоминальными инфекциями [19]. Необходимо также отметить, что данный препарат в сравнении с имипенемом и меропенемом более устойчив к гидролизу почеч-

ной дегидропептидазой-I, а также характеризуется меньшей нейротоксичностью в сравнении с рядом других бета-лактамов, включая имипенем, цефепим и цефазолин [19, 20].

Включённые в наше исследование штаммы были выделены от пациентов с хронической ортопедической инфекцией, однако, по-видимому, определённые перспективы может иметь применение биопенема при сепсисе за счёт подавления высвобождения одного из медиаторов воспаления. Одним из важнейших противовоспалительных цитокинов является негистоновый хромосомный цитокиновый белок HMGB1 (high-mobility group box chromosomal protein 1). Внеклеточная форма HMGB1 участвует во всех фазах воспаления, начиная от повреждения и заканчивая репарацией тканей. Он активирует эндотелиальные клетки и их предшественники. При этом повышаются экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и синтез противовоспалительных цитокинов, сопровождающийся адгезией моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию, что играет существенную роль в патогенезе сепсиса и развитии полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома [21]. В настоящее время подавление высвобождения HMGB1 и восстановление целостности сосудистого барьера рассматривают как потенциально перспективные терапевтические стратегии при сепсисе. В 2021 г. в работе J. Kim и соавт. [22] показали, что биопенем *in vitro* в культуре активированных липополисахаридом эпителиальных клеток человека (HUVeC) подавлял высвобождение белка HMGB1 на 60%. На модели сепсиса, вызванного перевязкой слепой кишки мышам, в группе с применением биопенема было установлено снижение выхода HMGB1 на 54%, подавление гипер-

проницаемости сосудов на 59%, уменьшение на 62% сосудистых нарушений, опосредованных HMGB1. Кроме того, регистрировали снижение смертности лабораторных животных на 50%, а гистологически определялась меньшая степень повреждения ткани лёгких, печени и почек [22].

Полученные результаты в совокупности с клиническими данными о купировании инфекции при применении биопенема у 86,4% пациентов с неэффективностью предшествующей терапии [20] позволяют рассматривать данный антибиотик как альтернативу классическим карбапенемам. В связи с отсутствием в РФ дисков с биопенемом для определения чувствительности к нему бактерий диско-диффузионным методом и контрольных точек для интерпретации полученных результатов, Р. С. Козлов и др. предложили по результатам своего исследования, использовать чувствительность к имипенему как суррогатный маркер биологической чувствительности к биопенему [18].

Заключение

Сравнительный анализ антибактериальной активности биопенема и меропенема в отношении *K.pneumoniae* и *Paeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией, показал, что МПК_{50/90} биопенема в несколько раз меньше, чем у меропенема. Для 25% изученных устойчивых к меропенему изолятов (4 — *K.pneumoniae* и 4 — *Paeruginosa*) регистрировали наличие чувствительности к данному препарату, еще 34,8% (6 — *K.pneumoniae* и 5 — *Paeruginosa*) штаммов были чувствительны при увеличенной экспозиции, что расширяет возможность применения препарата в лечении профильных пациентов.

Литература/References

- Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage Therapy in the postantibiotic era. Clin Microbiol Rev. 2019; 32 (2): e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.
- Adar A., Zayyad H., Azrad M., Libai K., Aharon I., Nitzan O., Peretz A. Clinical and demographic characteristics of patients with a new diagnosis of carriage or clinical infection with carbapenemase-producing Enterobacterales: a retrospective study. Front Public Health. 2021; 9: 616793. doi: 10.3389/fpubh.2021.616793.
- Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В., Руккина А.Н., Шабанова В.В. Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (1): 47–52. doi: 10.36488/cmhc.2020.1.47-52. [Bozhkova S.A., Gordina E.M., Shneider O.V., Rukina A.N., Shabanova V.V. Rezistentnost' produktiruyushchikh karbapenemazy shtammov *Klebsiella pneumoniae*, vydelenennykh ot patsientov s ortopedicheskoy infektsiej. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2020; 22 (1): 47–52. doi: 10.36488/cmhc.2020.1.47-52. (in Russian)]
- Lasko M.J., Nicolau D.P. Carbapenem-resistant enterobacterales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving enzymology. Curr Infect Dis Rep. 2020; 22: 6. doi: 10.1007/s11908-020-0716-3.
- Richter S.S., Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who, when, and how? Virulence. 2017; 8: 417–426. doi: 10.1080/21505594.2016.1255381.
- Johnson A., McEntee L., Farrington N., Kolamunnage-Dona R., Franzoni S., Vezzelli A., Massimiliano M., Knechtel P., Belley A., Dane A., Drusano G., Das S., Hope W. Pharmacodynamics of cefepime combined with the novel extended-spectrum-β-lactamase (ESBL) inhibitor enmetazobactam for murine pneumonia caused by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64 (6): e00180–20. doi: 10.1128/AAC.00180-20.
- Wang L., Di Luca M., Tkhalishvili T., Trampuz A., Gonzalez Moreno M. Synergistic activity of fosfomycin, ciprofloxacin, and gentamicin against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol. 2019; 10: 2522. doi:10.3389/fmicb.2019.02522.
- Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Руккина А.Н., Шабанова В.В., Ливенцов В.Н. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. Травматология и ортопедия России. 2018; 24 (4): 20–31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31. [Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V. et al. Adverse Trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018; 24 (4): 20–31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31. (in Russian)]
- Анганова Е.В., Ветохина А.В., Раснопина Л.А., Кичигина Е.Л., Савилов Е.Д. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. Микробиология. 2017; 5: 70–77. [Anganova E.V., Vetokhina A.V., Rasnopina L.A., Kichigina E.L., Savilov E.D. State of antibiotics resistance of *Klebsiella pneumoniae*. Microbiology. 2017; 5: 70–77. (in Russian)]
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимик-

- робная химиотерапия. 2019; 21 (2): 147–159. doi: 10.36488/смас.2019.2.147-159. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Y., Shajdullina E.R., Azizov I.S. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016». Clinical Microbiology and Antimicrobial chemotherapy. 2019; 21 (2): 147–159. doi: 10.36488/смас.2019.2.147-159. (in Russian)]
11. Lee W., Baek M.C., Kim K.M., Bae J.S. Biapenem as a novel insight into drug repositioning against particulate matter-induced lung injury. Int J Mol Sci. 2020. 21; 21 (4): 1462. doi: 10.3390/ijms21041462.
 12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. URL: <http://www.eucast.org>.
 13. Sheu C.C., Chang Y.T., Lin S.Y., Chen Y.H., Hsueh P.R. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. Front Microbiol. 2019; 10: 80. doi: 10.3389/fmicb.2019.00080.
 14. Raymond N.J., Bremner D.A. The *in-vitro* activity of biapenem against 964 clinical isolates of aerobic bacteria. J Antimicrob Chemother. 1995; 35 (5): 681–686. doi: 10.1093/jac/35.5.681.
 15. Malanoski G.J., Collins L., Wennersten C., Moellering R.C. Jr., Eliopoulos G.M. *In vitro* activity of biapenem against clinical isolates of gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37 (9): 2009–2016. doi: 10.1128/AAC.37.9.2009.
 16. Jia B., Lu P., Huang W., Li C., Huang A., Zhou X., Zhang W., Wu G., Zhang G. A multicenter, randomized controlled clinical study on biapenem and imipenem/cilastatin injection in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Chemotherapy. 2010; 56 (4): 285–290. doi: 10.1159/000319952.
 17. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S.A., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents. 2014 Aug; 44 (2): 152–155. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
 18. Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В. *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 антибактериальная химиотерапия. 2021; 23 (3): 280–291. doi: 10.36488/смас.2021.3.280-291. [Kozlov R.S., Azizov I.S., Dekhnic A.V., Ivanchik N.V., Kuz'menkov A.Jyu., Martinovich A.A., Mikotina A.V., Sukhorukova M.V., Trushin I.V., Ejdel'shtejn M.V. *In vitro* chuvstvitel'nost' k biapenemu i drugim karbapenemam klinicheskikh izolyatov *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. i predstavitelej porjadka Enterobacterales, vydelennykh u gosпитализировannykh patsientov v razlichnykh regionakh Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antibakterial'naya Khimioterapiya. 2021; 23 (3): 280–291. doi: 10.36488/смас.2021.3.280-291. (in Russian)]
 19. Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T., Mao Y., Sun Y. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Chemother. 2016; 28 (1): 28–36. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000226.
 20. Hara K., Baba S., Matsumoto F., Ooishi M., Kawada Y., Arata J., Shingawa N., Sasaki J., Hayasi K., Sugihara T., Matsuda S. Clinical evaluation of biapenem in various infectious diseases. Jpn J Antibiot. 1999; 52 (11): 629–660.
 21. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Салль Т. С. Алармин1 (HMGB1) и возрастная патология. Эпигенетические механизмы регуляции. Успехи физиологических наук. 2017; 48 (4): 40–55. [Kuznik B. I., Khavinson V. Kh., Lin'kova N. S., Sall' T. S. Alarmin1 (HMGB1) i vozrastnaya patologiya. Epigeneticheskie mekhanizmy regulyatsii. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk. 2017; 48 (4): 40–55. (in Russian)]
 22. Kim J., Choo S., Sim H., Baek M.C., Bae J.S. Biapenem reduces sepsis mortality via barrier protective pathways against HMGB1-mediated septic responses. Pharmacol Rep. 2021; 73 (3): 786–795. doi: 10.1007/s43440-020-00212-0.

Информация об авторах

Гордина Екатерина Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-2326-7413. Researcher ID: ABC-4794-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9647-8565. Scopus Author ID: 57045942000.

Божкова Светлана Анатольевна — д. м. н., заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2083-2424. Researcher ID: L-4594-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3086-3694. Scopus Author ID: 55531713700.

Шабанова Валентина Владимировна — врач-бактериолог ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5009-3143. eLIBRARY SPIN-код: 1442-8136.

About the authors

Ekaterina M. Gordina — Ph. D. in medicine, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2326-7413. ResearcherID: ABC-4794-2021. eLIBRARY SPIN-код: 9647-8565. Scopus Author ID: 57045942000.

Svetlana A. Bozhkova — D. Sc. in medicine, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2083-2424. ResearcherID: L-4594-2014. eLIBRARY SPIN-код: 3086-3694. Scopus Author ID: 55531713700.

Valentina V. Shabanova — bacteriologist; Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5009-3143. eLIBRARY SPIN-код: 1442-8136.