



Тапальский Д.В.¹ ✉, Карпова Е.В.², Бонда Н.А.^{2,3}, Мательский Н.А.⁴, Горбич Ю.Л.⁵

¹ Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

³ Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гомель, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

⁵ Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Чувствительность *Stenotrophomonas maltophilia* к антибиотикам и их комбинациям

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тапальский Д.В. – дизайн исследования, обработка результатов, написание статьи; Карпова Е.В. – сбор материала, проведение микробиологических исследований; Бонда Н.А. – сбор материала, проведение микробиологических исследований; Мательский Н.А. – сбор материала, обработка результатов; Горбич Ю.Л. – дизайн исследования, редактирование статьи.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант M24Y-002, грант M23M-106).

Подана: 13.08.2024

Принята: 23.09.2024

Контакты: tapalskiy@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить распространенность устойчивости *S. maltophilia* к эмпирически назначаемым антибиотикам и определить чувствительность резистентных штаммов к новым антибиотикам и их комбинациям.

Материалы и методы. Для 97 штаммов *S. maltophilia* проведены идентификация и определение их чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам с использованием автоматического микробиологического анализатора. Дополнительно для 4 штаммов методом микроразведений в бульоне определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) триметоприма/сульфаметоксазола, левофлоксацина, тигециклина, цефидерокола. Оценка чувствительности к 17 антибиотикам выполнена с использованием системы Sensititre. Чувствительность к комбинациям антибиотиков определена с помощью модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций.

Результаты. Штаммы *S. maltophilia*, выделенные в г. Гомеле, обладают устойчивостью к триметоприму/сульфаметоксазолу (63,9%), левофлоксацину (3,1%) и тикарциллину/клавуланату (21,6%). У всех устойчивых к левофлоксацину штаммов отмечена сочетанная устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу. В дополнительном исследовании наибольшей микробиологической активностью обладал тигециклин (МПК₅₀ – 0,06 мг/л, МПК_{max} – 0,125 мг/л). Цефтазидим/авибактам и цефидерокол активны в отношении 3 из 4 штаммов (75%). Двойные комбинации антибиотиков проявляли бактерицидную либо бактериостатическую активность в отношении 75% штаммов *S. maltophilia*.

Заключение. Показано значительное распространение устойчивости *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу (63,9% устойчивых штаммов). Фторхинолоны и тигециклин активны в отношении устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммов. Подтверждена бактерицидная активность комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом.

Ключевые слова: *Stenotrophomonas maltophilia*, антибиотикорезистентность, комбинации антибиотиков, триметоприм/сульфаметоксазол, левофлоксацин, цефидерокол

Tapalski D.¹ ✉, Karpova E.², Bonda N.^{2,3}, Matselski N.⁴, Gorbich Yu.⁵

¹ Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

³ Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Belarus

⁴ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

⁵ Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Sensitivity of *Stenotrophomonas maltophilia* to Antibiotics and Their Combinations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tapalski D. – research design, processing of results, writing an article; Karpova E. – collection of material, conducting microbiological research; Bonda N. – collection of material, conducting microbiological research; Matselski N. – collection of material, processing of results; Gorbich Yu. – research design, editing an article.

Funding: the study was supported by the Belarusian republican foundation for basic research (grant M24U-002, grant M23M-106).

Submitted: 13.08.2024

Accepted: 23.09.2024

Contacts: tapalskiy@gmail.com

Abstract

Purpose. To explore the prevalence of *S. maltophilia* resistance to empirically prescribed antibiotics and to evaluate the susceptibility of resistant strains to new antibiotics and their combinations.

Materials and methods. For 97 strains of *S. maltophilia*, identification and determination of their sensitivity to antibacterial drugs were carried out using an automatic microbiological analyzer. Additionally, for 4 strains, the MICs of trimethoprim/sulfamethoxazole, levofloxacin, tigecycline, and cefiderocol were determined using the broth microdilution method. Sensitivity to 17 antibiotics was assessed using the Sensititre. Sensitivity to antibiotic combinations was assessed using a modified multiple combination bactericidal testing.

Results. *S. maltophilia* strains obtained in Gomel are resistant to trimethoprim/sulfamethoxazole (63.9%), levofloxacin (3.1%) and ticarcillin/clavulanate (21.6%). All levofloxacin-resistant strains have combined resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole. In an additional study, tigecycline had the highest microbiological activity (MIC₅₀ – 0.06 mg/l, MIC_{max} – 0.125 mg/l). Ceftazidime/avibactam and cefiderocol

are active against 3 of 4 strains (75%). Double combinations of antibiotics showed bactericidal or bacteriostatic activity against 75% of *S. maltophilia* strains.

Conclusion. A significant prevalence of resistance of *S. maltophilia* to trimethoprim/sulfamethoxazole was demonstrated (63.9% of resistant strains). Fluoroquinolones and tigecycline are active against strains resistant to trimethoprim/sulfamethoxazole. Bactericidal activity of the combination of ceftazidime/avibactam with aztreonam was confirmed.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiotic resistance, antibiotic combinations, trimethoprim/sulfamethoxazole, levofloxacin, cefiderocol

■ ВВЕДЕНИЕ

Stenotrophomonas maltophilia не является высоковирулентным микроорганизмом, однако вызывает множество различных госпитальных инфекций, которые с трудом поддаются антибактериальной терапии и количество которых неуклонно растет. Рост заболеваемости обусловлен увеличением числа пациентов с вторичными иммунодефицитами и массированным использованием антибиотиков широкого спектра действия [1].

S. maltophilia чаще всего обнаруживается при инфекциях дыхательных путей, но также вызывает инфекции кровотока, центральной нервной системы, мягких тканей, костей и суставов [2]. Особенностью *S. maltophilia* является ее способность образовывать биопленки на эпителиальных клетках, медицинских устройствах и имплантатах [3]. Важной проблемой становится природная устойчивость *S. maltophilia* к антибиотикам. Благодаря наличию цинкзависимой пенициллиназы класса В (L1) и сериновой цефалоспориныазы класса А (L2) микроорганизм природно устойчив к большинству бета-лактамов, включая карбапенемы и ингибиторзащищенные пенициллины. В подавляющем большинстве случаев изоляты *S. maltophilia* продуцируют аминогликозид-ацетил-трансферазу, а также имеют SmQnr-гены, экспрессия которых обуславливает снижение чувствительности к фторхинолонам [4]. Устойчивость к хинолонам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам опосредована наличием эффлюксных насосов (например, SmeDEF и SmeABC) [5].

Триметоприм/сульфаметоксазол является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *S. maltophilia*, и единственным препаратом, для которого Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) установлены пограничные значения [6]. Триметоприм/сульфаметоксазол во многих исследованиях проявлял активность в отношении более чем 90% штаммов *S. maltophilia*, однако в последнее время сообщается о значительном росте резистентности к нему в ряде стран [7, 8].

При непереносимости триметоприма/сульфаметоксазола либо устойчивости к нему могут использоваться фторхинолоны, проявляющие бактерицидную активность и способные воздействовать на бактерии в составе биопленки. Левофлоксацин и моксифлоксацин являются более активными *in vitro* в сравнении с ципрофлоксацином. Чувствительность к фторхинолонам выявлялась у 80–90% штаммов [9]. Также может быть эффективна терапия тикарциллином/клавуланатом, миноциклином, тигециклином, колистином [10].

Возникновение приобретенной устойчивости *S. maltophilia* ко многим из этих антибиотиков и развитие множественной устойчивости создает необходимость поиска новых антибиотиков или использования их комбинаций [11, 12]. Цефидерокол – новый сидерофорный цефалоспорин с активностью против устойчивых к карбапенемам грамотрицательных бактерий, включая *S. maltophilia* [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность устойчивости *S. maltophilia* к эмпирически назначаемым антибиотикам и определить чувствительность резистентных штаммов к новым антибиотикам и их комбинациям.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 97 неповторяющихся штаммов *S. maltophilia* (не более 1 штамма от 1 пациента), выделенных в микробиологической лаборатории Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья на протяжении 6 лет (2018–2023 гг.) в рамках программы микробиологического мониторинга по выявлению и типированию множественно-антибиотикорезистентных и экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий.

Штаммы были получены как от госпитализированных (89,7%), так и от амбулаторных пациентов (10,3%) из 10 стационаров и 6 амбулаторно-поликлинических учреждений г. Гомеля. Штаммы были выделены в диагностически значимых количествах из мокроты (22,7%), раневого отделяемого (44,3%), мочи (16,5%). Из крови выделено 13,4% штаммов, из аутопсийного материала – 3,1%.

В исследование также включены 2 контрольных штамма из Американской коллекции типовых культур микроорганизмов (ATCC): *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Идентификация выделенных штаммов *S. maltophilia* выполнена с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антимикробным лекарственным средствам проведено с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франция) с использованием карт для определения чувствительности грамотрицательных бактерий (AST–N 215, AST–XN 05). Результаты определения чувствительности интерпретировали посредством встроенной экспертной системы микробиологического анализатора, руководствуясь оценочными критериями (breakpoint) стандарта интерпретации Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) для триметоприма/сульфаметоксазола и критериями Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) – для тикарциллина/клавуланата и левофлоксацина [6, 14].

Дополнительно в исследование включены 4 штамма *S. maltophilia*, которые были выделены от пациентов с сепсисом и сопутствующей онкогематологической патологией, находящихся в отделении анестезиологии и реанимации государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦ ДОГиИ). Штаммы были получены из бронхоальвеолярного лаважа и мочи в диагностически значимых количествах, их идентификация была выполнена методом MALDI-TOFF-масс-спектрометрии

(VITEK MS, BioMérieux, Франция). До проведения исследований штаммы были подвергнуты криоконсервации в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и 30% глицерина, хранились при -62°C .

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) триметоприма/сульфаметоксазола, левофлоксацина, тигециклина, цефидерокола выполнено методом микроразведений в бульоне. Двукратные последовательные разведения антибиотиков готовили в бульоне Мюллера – Хинтона (Oxoid, Великобритания). Тестирование проводили в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах (Sarstedt, Германия) в соответствии с ISO 20776-1:2006 [15]. Качество исследований контролировали штаммами *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853 из Американской коллекции типовых культур микроорганизмов.

Определение МПК меропенема, амикацина, гентамицина, азтреонама, ципрофлоксацина, пиперациллина/тазобактама, амоксициллина/клавуланата, цефтолозана/тазобактама, колистина, цефотаксима, тобрамицина, тигециклина, триметоприма/сульфаметоксазола, цефтазидима, цефтазидима/авибактама, имипенема, эртапенема выполнено методом микроразведений с использованием диагностической системы Sensititre DKMGN (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Из суточной культуры исследуемых микроорганизмов готовили суспензии в изотоническом растворе хлорида натрия с оптической плотностью 0,5 единицы МакФарланда (контроль денситометром). В пробирку, содержащую 11 мл бульона Мюллера – Хинтона с буфером TES (Thermo Fisher Scientific, США), добавляли 10 мкл приготовленной микробной суспензии. Содержимое пробирки перемешивали, перемещали в стерильную 90-мм полистироловую чашку Петри и с использованием 8-канальной пипетки вносили по 50 мкл в лунки планшета DKMGN. Планшет герметизировали клейкой пленкой, входящей в комплект. Планшеты инкубировали в термостате при температуре 35°C в течение 24 ч. Учет МПК проводили в камере визуального считывания Thermo V4007.

Для определения чувствительности к комбинациям из двух антибиотиков использовали модифицированный метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (Multiple Combination Bactericidal Testing, MCBT) [16]. В составе комбинаций тестировали антибиотики в их пограничных концентрациях: триметоприм/сульфаметоксазол – 4/76 мг/л, левофлоксацин – 1 мг/л, цефтазидим/авибактам – 8/4 мг/л, азтреонам – 8 мг/л. Тестирование комбинаций антибиотиков проводили в бульоне Мюллера – Хинтона в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах в объеме 100 мкл.

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



и в лунке планшета микроорганизм считали устойчивым к данной комбинации антибиотиков.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлен необычайно высокий уровень устойчивости штаммов *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу в г. Гомеле (табл. 1) – 63,9% (штаммы с МПК >4 мг/л по триметоприму согласно пограничным значениям EUCAST). В сравнении, по данным онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России AMRmap, среди включенных в базу 349 штаммов *S. maltophilia*, выделенных в различных регионах страны в 2018–2022 гг., только 55 (14,9%) были устойчивы к триметоприму/сульфаметоксазолу [17].

Проведенные в последнее десятилетие исследования демонстрируют более высокие показатели резистентности *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу, достигающие 22–38% резистентных штаммов [8, 18]. В выполненном в 2015–2017 гг. многоцентровом исследовании в Мексике выявлено 80,4% резистентных к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммов [19]. В выполненном в 2009–2010 гг. в Бразилии многоцентровом исследовании было показано, что устойчивые к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммы имели сочетанную устойчивость к цефтазидиму (100%), тикарциллину/клавуланату (87%) и левофлоксацину (52%). Показано, что наиболее частым механизмом резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу было наличие гена *su1*, связанное с предыдущим использованием этого антибиотика [8].

В настоящем исследовании устойчивость к левофлоксацину выявлена только у 3,1% штаммов, к тикарциллину/клавуланату – у 21,6%. Все устойчивые к левофлоксацину штаммы были также устойчивы к триметоприму/сульфаметоксазолу. В связи с распространяющейся резистентностью *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу требуется оценка чувствительности к антибиотикам для альтернативной терапии, а также к комбинациям антибиотиков для оценки возможного взаимного потенцирования их антимикробной активности в отношении резистентных штаммов.

Для устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу и/или левофлоксацину штаммов *S. maltophilia*, полученных от пациентов отделения анестезиологии и реанимации РНПЦ ДОГиИ, выполнено определение МПК антибиотиков с использованием референсного метода микроразведений и коммерческой ручной системы

Таблица 1
Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. maltophilia*, выделенных в г. Гомеле в 2018–2023 гг.
Table 1
Antibiotic susceptibility of *S. maltophilia* strains obtained in Gomel in 2018–2023

Антибиотики	R		I		S	
	n	%	n	%	n	%
Триметоприм/сульфаметоксазол	62	63,9	0,0	0,0	35,0	36,1
Тикарциллин/клавуланат	21	21,6	0,0	0,0	76,0	78,4
Левифлоксацин	3	3,1	1,0	1,0	93,0	95,9
Сочетанная устойчивость триметоприм/сульфаметоксазол + левифлоксацин	3 (3,1%)					
Сочетанная устойчивость триметоприм/сульфаметоксазол + тикарциллин/клавуланат + левифлоксацин	2 (2,1%)					

Sensititre DKMGN, воспроизводящей этот метод. Из 17 протестированных в составе системы Sensititre DKMGN антибиотиков 9 не обладают активностью в отношении *S. maltophilia* ввиду наличия природной резистентности, что подтверждается результатами тестирования (табл. 2).

Все штаммы имели МПК колистина, превышающие его пиковые сывороточные концентрации ($МПК_{50} = 8 \text{ мг/л}$). Цефтазидим/авибактам и цефидерокол проявляли антимикробную активность в отношении 3 из 4 штаммов. Тигециклин обладал наибольшей антибактериальной активностью и подавлял видимый рост всех штаммов при низких значениях МПК (диапазон концентраций 0,06–0,125 мг/л) (табл. 3). В ряде зарубежных исследований также была показана высокая активность тигециклина (80–100% чувствительных штаммов), в том числе в отношении устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммов *S. maltophilia* [20].

В ряде исследований была оценена эффективность комбинаций антибиотиков в отношении резистентных штаммов *S. maltophilia*. Синергизм был выявлен для комбинаций триметоприм/сульфаметоксазол + ципрофлоксацин, цефтазидим + левофлоксацин, тикарциллин/клавуланат + триметоприм/сульфаметоксазол, тикарциллин/клавуланат + азтреонам, тигециклин + колистин, колистин + рифампицин, тигециклин + фосфомицин [21, 22].

В настоящем исследовании с использованием модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций (МСВТ) был выявлен бактериостатический эффект комбинации триметоприм/сульфаметоксазол + левофлоксацин

Таблица 2
Минимальные подавляющие концентрации антибиотиков штаммов *S. maltophilia*, выделенных в РНПЦ ДОГИИ (диагностическая система Sensititre DKMGN)
Table 2
Minimum inhibitory concentrations of antibiotics of *S. maltophilia* strains obtained in the RSPC Children's Oncology, Hematology and Immunology (diagnostic system Sensititre DKMGN)

Антибиотики	МПК _{min}	МПК _{max}	МПК ₅₀
Меропенем*	16	≥32	16
Имипенем*	≥32	≥32	≥32
Эртапенем*	≥4	≥4	≥4
Цефтазидим	4	≥32	16
Цефтазидим/авибактам	2/4	≥32/4	4/4
Цефотаксим	≥16	≥16	≥16
Пиперациллин/тазобактам*	8/4	≥64/4	16/4
Амоксициллин/клавуланат*	64/2	≥128/2	≥128/2
Цефтолозан/тазобактам	8/4	≥64/4	8/4
Амикацин*	16	≥64	32
Гентамицин*	8	≥16	8
Тобрамицин*	8	≥16	≥16
Азтреонам*	32	≥64	≥64
Ципрофлоксацин	0,5	≥4	2
Колистин	4	≥16	8
Тигециклин	≤0,125	≤0,125	≤0,125
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤0,5/9,5	≥16/304	≤0,5/9,5

Примечание: * природная антибиотикорезистентность.



Таблица 3
Минимальные подавляющие концентрации антибиотиков штаммов *S. maltophilia*, выделенных в РНПЦ ДОГиИ (референсный метод микроразведений в бульоне)
Table 3
Minimum inhibitory concentrations of antibiotics of *S. maltophilia* strains obtained in the RSPC Children's Oncology, Hematology and Immunology (reference method of microdilutions in broth)

Антибиотики	МПК _{min}	МПК _{max}	МПК ₅₀
Триметоприм/сульфаметоксазол	0,06	≥16	0,5
Левифлоксацин	0,25	16	2
Тигециклин	0,06	0,125	0,06
Цефидерокол	0,5	≥128	0,5

в отношении 3 из 4 штаммов (табл. 4). Все эти штаммы были устойчивы только к одному из входящих в состав комбинации антибиотиков, таким образом, эффект в отношении них не является синергидным. Развитие исключительно бактериостатического эффекта можно объяснить бактериостатической активностью включенного в состав комбинации триметоприма/сульфаметоксазола.

В недавней работе коллег из Италии показана синергидная активность комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом в отношении 86% штаммов *S. maltophilia*, включая штаммы с устойчивостью к цефтазидиму/авибактаму [23]. Авибактам *in vitro* потенцировал активность азтреонама в отношении 89,7% клинических изолятов *S. maltophilia* [24].

В настоящем исследовании для 3 из 4 штаммов *S. maltophilia* установлен бактерицидный эффект комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом. *S. maltophilia* продуцирует 2 природные бета-лактамазы – металло-бета-лактамазу (МБЛ) класса В3 (L1) и цефалоспориназу класса А (L2). Ввиду наличия МБЛ цефтазидим/авибактам обладает низкой микробиологической активностью в отношении штаммов *S. maltophilia* [25].

Таблица 4
Чувствительность к антибиотикам и их комбинациям штаммов *S. maltophilia*, выделенных в РНПЦ ДОГиИ (метод тестирования бактерицидности различных комбинаций)
Table 4
Sensitivity to antibiotics and their combinations of *S. maltophilia* strains obtained in the RSPC Children's Oncology, Hematology and Immunology (method for testing the bactericidal properties of various combinations)

Штамм		<i>S. maltophilia</i> 9	<i>S. maltophilia</i> 10	<i>S. maltophilia</i> 44	<i>S. maltophilia</i> 48
Дата выделения		27.09.2023	28.09.2023	26.04.2024	24.05.2024
МПК	триметоприм/сульфаметоксазол	0,5	8	0,06	≥16
	левофлоксацин	2	0,25	2	16
	цефтазидим/авибактам	2/4	≥32/4	4/4	≥32/4
	азтреонам	≥64	32	≥64	≥64
МСВТ	триметоприм (4) / сульфаметоксазол (76) + левофлоксацин (1)	бактериостатический	бактериостатический	бактериостатический	устойчивость
	цефтазидим (8) / авибактам (4) + азтреонам (8)	бактерицидный	бактерицидный	бактерицидный	устойчивость

Выявленный синергидный эффект комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом обусловлен устойчивостью азтреонама к гидролизу МБЛ L1, однако он инактивируется сериновыми цефалоспориноазами и карбапенемазами, бета-лактамазами расширенного спектра. Включение в комбинацию авибактама ингибирует активность бета-лактамаз различных классов, в частности цефалоспориноазы L2, и защищает азтреонам от гидролиза [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано значительное распространение устойчивости *S. maltophilia* к триметоприму/сульфаметоксазолу (63,9% устойчивых штаммов), что предупреждает о потенциальном распространении резистентности в госпитальных условиях и требует использования альтернативных схем антибиотикотерапии. Необходимо применение референсных методов определения минимальных подавляющих концентраций антибиотиков для выбора наиболее эффективного препарата. Фторхинолоны и тигециклин продемонстрировали высокую микробиологическую активность в отношении устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу штаммов. Подтверждена бактерицидная активность комбинации цефтазидима/авибактама с азтреонамом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(1):2–41. doi: 10.1128/CMR.00019-11
2. Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert Review Anti-infective Therapy*. 2011;9(4):471–488. doi: 10.1586/eri.11.24
3. Pompilio A, Crocetta V, Confalone P, et al. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients. *BMC Microbiology*. 2010;10:102. doi: 10.1186/1471-2180-10-102
4. Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmelioid Burkholderia species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Seminars Respiratory Critical Care Medicine*. 2015;36(1):99–110. doi: 10.1055/s-0034-1396929
5. Blanco P, Corona F, Martinez JL. Mechanisms and phenotypic consequences of acquisition of tigecycline resistance by *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(11):3221–3230. doi: 10.1093/jac/dkz326
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. 2024. Eucast.org. Available at: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=566&cHash=db55f3a8829726044512a1fe74cce41b (accessed 10 August 2024).
7. Matson HH, Jones BM, Wagner JL, et al. Growing resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*? *American J of Health-System Pharmacy*. 2019;76(24):2004–2005. doi: 10.1093/ajhp/zzx247
8. Mendes ET, Paez JIG, Ferraz JR. Clinical and microbiological characteristics of patients colonized or infected by *Stenotrophomonas maltophilia*: is resistance to sulfamethoxazole/trimethoprim a problem? *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2020;62:e96. Published 2020 Dec 7. doi: 10.1590/S1678-9946202062096
9. Jia W, Wang J, Xu H, et al. Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to Fluoroquinolones: Prevalence in a University Hospital and Possible Mechanisms. *International J of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(5):5177–5195. Published 2015 May 13. doi: 10.3390/ijerph120505177
10. Nicodemo AC, Paez JL. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *European J of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007;26(4):229–237. doi: 10.1007/s10096-007-0279-3
11. Méndez-Sotelo BJ, Delgado-Beltrán M, Hernández-Durán M, et al. In vitro activity of ceftazidime/avibactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam and imipenem/relebactam against clinical strains of the *Stenotrophomonas maltophilia* complex. *PLoS One*. 2024;19(4):e0298577. Published 2024 Apr 18. doi: 10.1371/journal.pone.0298577
12. Biagi M, Lamm D, Meyer K, et al. Activity of Aztreonam in Combination with Avibactam, Clavulanate, Relebactam, and Vaborbactam against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12):e00297-20. doi: 10.1128/AAC.00297-20
13. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79(3):271–289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2
14. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 33th Informational Supplement. Wayne, PA:CLSI;2023. CLSI.org. Available at: https://clsi.org/media/tc4b1paf/m10033_samplepages-1.pdf (accessed 10 August 2024).
15. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO.org. Available at: <https://www.iso.org/standard/70464.html>
16. Tapalski D. Susceptibility to antibiotic combinations among nosocomial carbapenemase-producing Gram-negative bacteria isolated in Belarus. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(3):182–191. doi: 10.36488/cmac.2018.3.182-191 (in Russian)

17. Kuzmenkov A, Vinogradova A, Trushin I, et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198–204. doi: 10.36488/cmac.2021.2.198-204 (in Russian)
18. Hu LF, Chen GS, Kong QX, et al. Increase in the Prevalence of Resistance Determinants to Trimethoprim/Sulfamethoxazole in Clinical *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in China. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157693. doi: 10.1371/journal.pone.0157693
19. Elufisan TO, Luna ICR, Oyedara OO, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of *Stenotrophomonas* species isolated from Mexico. *African Health Sciences*. 2020;20(1):168–181. doi: 10.4314/ahs.v20i1.22
20. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. *International J Antimicrobial Agents*. 2014;43(4):328–334. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007
21. Hu LF, Gao LP, Ye Y, et al. Susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains in China to antimicrobial combinations. *J of Chemotherapy*. 2014;26(5):282–286. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000168
22. Betts JW, Phee LM, Woodford N, et al. Activity of colistin in combination with tigecycline or rifampicin against multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *European J of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;33(9):1565–1572. doi: 10.1007/s10096-014-2101-3
23. Ranieri EM, Denicolò S, Stolfi S, et al. Looking for *Stenotrophomonas maltophilia* treatment: in vitro activity of ceftazidime/avibactam alone and in combination with aztreonam. *J of Chemotherapy*. 2023;35(7):610–613. doi: 10.1080/1120009X.2023.2247199
24. Lin Q, Zou H, Chen X, et al. Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates in vitro. *BMC Microbiology*. 2021;21(1):60. Published 2021 Feb 22. doi: 10.1186/s12866-021-02108-2
25. Moriceau C, Eveillard M, Lemarié, C, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* susceptibility to ceftazidime-avibactam combination versus ceftazidime alone. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2020;50(3):305–307. doi: 10.1016/j.medmal.2020.01.003