

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАРАНЦЕВИЧ

Наталья Евгеньевна

ТЯЖЕЛЫЕ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ:
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

3.1.18. – Внутренние болезни

3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Шапорова Наталия Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор

Эмануэль Владимир Леонидович

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЯЖЕЛЫХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Осложнения микробного генеза в клинике внутренних болезней	14
1.2 Биологические особенности микроорганизмов рода <i>Klebsiella</i> и методы их идентификации.....	20
1.3 Актуальные вопросы антимикробной резистентности возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций рода <i>Klebsiella</i>	21
1.4 Распространенность резистентности к карбапенемам у клебсиелл и ее медицинское значение	29
1.5 Методы этиотропной терапии инфекций, обусловленных резистентной к карбапенемам <i>K. Pneumonia</i>	35
1.5.1 Карбапенемы.....	35
1.5.2 Полимиксины.....	36
1.5.3 Глицилциклины	38
1.5.4 Фосфомицин	39
1.5.5 Аминогликозиды	40
1.5.6 Комбинированная терапия	41
1.5.7 Бета-лактамы с ингибиторами карбапенемаз.....	44
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Общая характеристика пациентов.....	46
2.2 Методы этиологической диагностики тяжелых клебсиеллезных осложнений	50
2.3 Молекулярные методы видовой идентификации <i>Klebsiella species</i> ..	52

2.3.1 Масс-спектрометрический метод	52
2.3.2 Молекулярно-генетический метод	53
2.4 Фенотипические методы выявления механизмов резистентности к карбапенемам.....	55
2.5 Генетические методы выявления продукции карбапенемаз и других бета-лактамаз у <i>Klebsiella species</i>	58
2.6 Статистические методы исследования.....	60
ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ РОДА <i>KLEBSIELLA</i> В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ.....	
3.1 Пневмонии, обусловленные <i>Klebsiella species</i>	61
3.2 Бактериемия и сепсис, обусловленные микроорганизмами рода <i>Klebsiella</i>	64
3.3 Обсуждение	67
ГЛАВА 4. ПРОБЛЕМА ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ.....	
4.1 Распространенность тяжелых осложнений, обусловленных резистентной к бета-лактамам <i>K. pneumonia</i>	71
4.1.1 Распространенность нозокомиальных пневмоний, вызванных резистентной к бета-лактамам <i>K. pneumonia</i>	71
4.1.2 Распространенность бактериемии и сепсиса, вызванных резистентной к бета-лактамам <i>K. pneumonia</i>	76
4.2 Распространенность тяжелых нозокомиальных инфекций, обусловленных резистентными к бета-лактамам <i>K. aerogenes</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. Variicola</i>	81
4.2.1 Распространенность нозокомиальных пневмоний, обусловленных резистентными к бета-лактамам <i>K. aerogenes</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. Variicola</i>	81

4.2.2 Резистентность возбудителя к бета-лактамам антибиотикам у пациентов с бактериемией и сепсисом, обусловленными <i>K. aerogenes</i> , <i>K. oxytoca</i> или <i>K. variicola</i>	84
4.3 Возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии тяжелых осложнений, обусловленных устойчивыми к карбапенемам <i>K. pneumoniae</i> , в клинике внутренних болезней.....	86
4.3.1 Возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии нозокомиальных пневмоний, обусловленных карбапенем-резистентной <i>K. pneumoniae</i>	86
4.3.2 Возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии бактериемии и сепсиса, обусловленных резистентной к карбапенемам <i>K. pneumoniae</i>	89
4.3.3 Резистентность возбудителей тяжелых осложнений – <i>K. aerogenes</i> , <i>K. oxytoca</i> и <i>K. variicola</i> , устойчивых к карбапенемам, к альтернативным антибиотикам	91
4.4 Обсуждение	92
ГЛАВА 5. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	
ТЯЖЕЛЫХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	
В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ.....	
5.1 Молекулярные методы видовой идентификации микроорганизмов рода <i>Klebsiella</i>	97
5.2 Сравнительная оценка молекулярно-генетических и фенотипических методов выявления продукции карбапенемаз у микроорганизмов рода <i>Klebsiella</i>	98
5.2.1 Фенотипические методы выявления карбапенемаз у микроорганизмов рода <i>Klebsiella</i>	98
5.2.2 Выявление генов, кодирующих продукцию карбапенемаз у госпитальных штаммов <i>Klebsiella species</i>	100

5.3 Мониторинг генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, у возбудителей тяжелых осложнений вида <i>K. Pneumonia</i>	102
5.4 Обсуждение	104
ГЛАВА 6. СЕПСИС И БАКТЕРИЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ	
<i>K. PNEUMONIAE</i>: ПРОГНОЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	109
6.1 Прогноз у больных сепсисом, обусловленным <i>K. pneumonia</i>	109
6.2 Клинические особенности и терапия сепсиса и бактериемии, обусловленных <i>K. pneumoniae</i> , у онкогематологических пациентов....	110
6.2.1 Клинические особенности сепсиса и бактериемии, обусловленных <i>K. pneumoniae</i> , у онкогематологических пациентов	110
6.2.2 Возможности антимикробной терапии при сепсисе и бактериемии, обусловленных <i>K. pneumoniae</i> , у онкогематологических пациентов	115
6.2.3 Лечение клебсиеллезного сепсиса и бактериемии у онкогематологических пациентов с применением антимикробной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом	117
6.3 Обсуждение	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Осложнения основного заболевания микробного генеза наблюдаются в клинике внутренних болезней часто, особенно при применении современных методов терапии (пересадке органов и тканей, применении моноклональных антител, химиотерапии) [17, 51, 91, 181, 186, 292]. Эти осложнения являются повсеместно распространенным явлением, что представляет серьезную проблему для мировой системы здравоохранения [24, 29, 72, 217]. *Klebsiella* spp. вызывают значительную часть тяжелых осложнений – пневмонии, сепсиса, бактериемии – в клиниках внутренних болезней различных регионов мира [16, 45, 75, 88, 93, 247]. Они сопровождаются высокой летальностью, которая может достигать 79% [93, 205]. В течение длительного времени препаратами выбора при развитии тяжелых осложнений, обусловленных Грам-отрицательными микроорганизмами, были карбапенемы [101, 175, 199]. В последние годы все чаще наблюдают устойчивость клебсиелл к карбапенемам – ее уровень достигает 58% в Греции и 32% в Румынии [133]. Проблема распространения антимикробной резистентности, которую отмечают преимущественно у стационарных пациентов, признана одной из наиболее актуальных в 21 веке [57, 4, 44, 42, 146, 189, 281]. 30-дневная летальность среди пациентов с сепсисом и бактериемией, обусловленными резистентными к карбапенемам *K. pneumoniae*, может достигать 43-52%, однако мнения о влиянии карбапенем-резистентности возбудителя на этот показатель противоречивы [120, 286, 289]. При сепсисе, обусловленном *Klebsiella* spp., возможно развитие септического шока, летальность в этом случае напрямую зависит от времени начала адекватной антимикробной терапии, что свидетельствует о крайней важности ранней диагностики инфекции [124, 143, 231]. В мировой практике разработка методов

этиологической диагностики тяжелых клебсиеллезных осложнений является одной из приоритетных задач.

Таким образом, изучаемая проблема является актуальной и представляет несомненную значимость как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Тяжелые клебсиеллезные осложнения находятся в фокусе внимания как отечественных, так и зарубежных исследователей [8, 45, 53, 56, 171, 312]. Проблемы диагностики и лечения этих инфекций неоднократно поднимались в медицинской литературе [91, 131, 146, 237, 318]. Известно, что распространение резистентности к антимикробным препаратам, активным против *Klebsiella* spp., различается в разных регионах мира [5, 8, 9, 53, 56, 163, 173, 272]. В отечественной практике нам не удалось обнаружить работ, охватывающих длительный шестилетний период и оценивающих динамику распространения тяжелых клебсиеллезных осложнений в одном стационаре при применении валидных молекулярных методов этиологической диагностики. Недостаточно разработан вопрос оптимизации методов лабораторной диагностики, применение которых целесообразно для уточнения этиологии и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Нерешенным остается вопрос выбора оптимальной терапии при развитии подобных осложнений. Для лечения пациентов в качестве эмпирической терапии по-прежнему могут применять карбапенемы, которые неэффективны в случае резистентности к ним возбудителя [321, 324, 212]. Единый подход к терапии осложнений, обусловленных устойчивыми к карбапенемам *Klebsiella* spp., в настоящий момент не определен: рекомендуются разнообразные схемы лечения на основе различных сочетаний меропенема и/или альтернативных антибиотиков (фторхинолонов, аминогликозидов, тигециклина, полимиксинов, фосфомицина), а также новых антимикробных препаратов – ингибитор-защищенных бета-лактамов

(цефтазидим-авибактам, азтреонам-авибактам, меропенем-ваборбактам и др.) [25, 105, 142, 321, 322, 331].

Цель исследования

Совершенствование этиологической диагностики и антимикробной терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений у госпитализированных пациентов для повышения качества оказания медицинской помощи в стационаре.

Задачи исследования

1. Определить распространенность тяжелых осложнений (пневмония, бактериемия, сепсис), обусловленных *Klebsiella* spp., в клинике внутренних болезней. Выявить виды *Klebsiella* spp. с наибольшей частотой вызывающие тяжелые осложнения у пациентов.
2. Оценить прогноз при развитии у пациентов наиболее тяжелого осложнения – сепсиса, вызванного *K. pneumoniae*.
3. Оценить возможности применения антибиотиков различных классов в терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений.
4. Изучить эффективность различных лабораторных тестов в этиологической диагностике тяжелых осложнений, обусловленных *Klebsiella* spp.
5. Предложить эффективную схему антимикробной терапии клебсиеллезного сепсиса.

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ распространения нозокомиальных пневмонии, бактериемии и сепсиса, обусловленных *Klebsiella* spp., в одном стационаре с оценкой всех последовательных случаев и применением

валидных методов видовой идентификации микроорганизмов в течение длительного (шестилетнего) периода наблюдений. Выявлено достоверное возрастание частоты резистентности *K. pneumoniae*, преобладающего возбудителя клебсиеллезных пневмонии, бактериемии и сепсиса у госпитализированных пациентов, к препаратам выбора – карбапенемам наряду с широким распространением резистентности к альтернативным антибиотикам (аминогликозиды, фторхинолоны, тигециклин и колистин).

Впервые показана недостаточная эффективность классических методов определения чувствительности к некоторым бета-лактамам антибиотикам для выбора эффективной антимикробной терапии при осложнениях, обусловленных *K. pneumoniae*, особенно имеющей множественные гены резистентности к карбапенемам.

Впервые доказано преимущество применения предложенной молекулярно-генетической методики, позволяющей выявлять гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, для выбора антимикробной терапии.

Впервые проведен анализ распространения различных карбапенемаз в стационаре на протяжении шестилетнего периода наблюдения и предложена эффективная схема ранней эмпирической антимикробной терапии при подозрении на тяжелую нозокомиальную инфекцию клебсиеллезной этиологии в стационаре.

Теоретическая значимость работы

1. В ходе исследования была показана значительная роль *Klebsiella spp.* с абсолютным преобладанием *K. pneumoniae* как этиологических агентов тяжелых осложнений (пневмония, сепсис и бактериемия) в клинике внутренних болезней.

2. Исследование выявило высокий уровень антимикробной резистентности возбудителя – *K. pneumoniae* – к антибиотикам, включая карбапенемы и альтернативные препараты (фторхинолоны, аминогликозиды, тигециклин и колистин).

3. Проведенное исследование продемонстрировало высокий уровень летальности у пациентов с сепсисом, обусловленным *Klebsiella pneumoniae*.

4. Исследование выявило ограничения в выборе эффективной тактики антимикробной терапии при применении классических методов определения чувствительности к некоторым бета-лактамным антибиотикам у клебсиелл в связи с их недостаточной информативностью.

5. В результате исследования показано преимущество выбора этиотропной антимикробной терапии на основе молекулярно-генетического анализа вырабатываемых микроорганизмом карбапенемаз.

6. В исследовании была предложена схема эффективной эмпирической терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений (бактериемии, сепсиса) у онкогематологических пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена согласно принципам доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования.

Объектом исследования были пациенты терапевтического профиля в возрасте не менее 18 лет, у которых в период госпитализации развились тяжелые клебсиеллезные осложнения (пневмония, бактериемия, сепсис).

Предметом исследования были распространение указанных осложнений у стационарных больных, их клинические особенности, методы этиологической диагностики и этиотропной терапии.

Методы исследования включали MALDI-TOF масс-спектрометрию (времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией – ионизацией с помощью матрикса), ПЦР (полимеразная цепная реакция) с детекцией продуктов амплификации методом электрофореза, секвенирование по Сэнгеру.

Проспективно-ретроспективное когортное исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжелые клебсиеллезные осложнения в клинике внутренних болезней в подавляющем большинстве случаев вызывает *K. pneumoniae*, для которой характерен высокий уровень резистентности к карбапенемам. В современных условиях получили распространение возбудители, имеющие множественные гены, кодирующие продукцию карбапенемаз.

2. Возможности проведения этиотропной терапии при тяжелых клебсиеллезных осложнениях ограничены в связи с широким распространением устойчивости карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* к альтернативным антибиотикам – аминогликозидам, фторхинолонам, колистину и тигециклину. Выбор эффективной этиотропной терапии могут обеспечить молекулярно-генетические методы выявления генов резистентности к карбапенемам, которые имеют преимущество перед фенотипическими методами определения чувствительности к некоторым бета-лактамам (цефтазидим-авибактам, азтреонам), обеспечивая большие возможности выбора терапевтической тактики.

3. Применение комбинированной антимикробной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом позволяет проводить эффективное раннее эмпирическое лечение тяжелых клебсиеллезных осложнений у онкогематологических пациентов.

Практическая значимость работы

1. Проведенное исследование выявило широкое распространение клебсиеллезных пневмонии, бактериемии и сепсиса в условиях стационара.

2. Исследование показало необходимость проведения мониторинга резистентности к карбапенемам и альтернативным антибиотикам с определением генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, у *K. pneumoniae* для адекватного выбора эмпирической антимикробной терапии пациентов.

3. Предложена схема терапии тяжелых осложнений, обусловленных *Klebsiella* spp., на основе анализа генов, кодирующих продукцию карбапенемаз.

Личный вклад автора

По теме научно-исследовательской работы автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы. Автор самостоятельно сформулировала цели, задачи и выводы исследования, самостоятельно проанализировала данные историй болезни и рутинных микробиологических тестов, провела оценку чувствительности штаммов *Klebsiella* spp. к антибиотикам в соответствии с критериями EUCAST (Европейского комитета по тестированию чувствительности к антибиотикам), самостоятельно проводила лабораторные исследования резистентных к карбапенемам штаммов клебсиелл, составила электронную базу данных и провела статистическую обработку, анализ и оформление результатов исследования, сформулировала научные положения, выводы и рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточный объем проведенного клинического и лабораторного исследования, применение валидных методов, статистический анализ данных обеспечивают достоверность и обоснованность результатов научной работы.

Автором подготовлены 8 статей и глав в монографии по теме исследования, в том числе 5 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Результаты диссертационной работы доложены в 2013 году на XIII Европейской конференции по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ECCMID), Берлин, Германия; в 2015 году на XV Европейской конференции по клинической микробиологии и инфекционным болезням

(ЕССМID), Копенгаген, Дания; в 2015 году на юбилейной научной сессии «От трансляционных исследований — к инновациям в медицине», посвященной 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; в 2018 году на конференции «Диагностика инфекций: новые цели и вечные ценности», Сочи, Россия; в 2018 году на международной конференции «Петербургский Диалог» Санкт-Петербург, Россия; в 2022 году на конференции «Актуальные вопросы медицинской помощи больным неврологического профиля», Мурманск, Россия; в 2022 году на конференции «Актуальные вопросы медицинской помощи больным неврологического профиля», Петрозаводск, Россия.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную работу научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и в клинико-диагностическую работу центральной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы. Используются в учебном процессе для преподавания студентам ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова на кафедре терапии госпитальной им. М.В. Черноруцкого с клиникой.

Объем и структура работы

Диссертация содержит введение, 6 глав, выводы, практические рекомендации и список литературы (335 источников, в том числе 61 отечественный и 274 зарубежных источников). Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЯЖЕЛЫХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Осложнения микробного генеза в клинике внутренних болезней

Осложнения микробного генеза в клинике внутренних болезней могут иметь фатальные последствия для пациентов с различными заболеваниями [115, 245]. При снижении противомикробного иммунитета, как вследствие основного заболевания (например, острые и хронические лейкозы, солидные опухоли, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и другие), так и вследствие проводимой терапии химиотерапевтическими препаратами, глюкокортикостероидами, лучевыми технологиями, с применением разнообразных инвазивных процедур у пациентов развиваются инфекции, которые могут быть обусловлены как Грам-положительными так и Грам-отрицательными микроорганизмами [32, 47, 54, 160, 165, 190, 215, 239, 243, 317]. Инфекционные осложнения традиционно подразделяются на две группы – полученные во внебольничных условиях, или внебольничные инфекции, и полученные в условиях стационара, т. е. внутрибольничные, госпитальные или нозокомиальные инфекции [221]. В последнее время в практику было введено понятие инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), которое учитывает более широкие возможности приобретения инфекционных осложнений – не только в стационарных условиях, но и при оказании амбулаторно-поликлинической и иной медицинской помощи пациентам [184]. ИСМП, как и внутрибольничные инфекции, включают в себя инфекции, приобретенные медицинскими работниками при осуществлении профессиональной деятельности. Внутрибольничные инфекции рассматриваются как частный

случай ИСМП, полученных в условиях оказания стационарной медицинской помощи. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, возникают у пациентов, получающих медицинскую помощь в больничных и иных учреждениях системы здравоохранения, при этом такие инфекции не должны наблюдаться у больных в момент поступления в указанные лечебные учреждения или находиться в инкубационном периоде [213]. Эти инфекции могут возникать у больных как во время получения медицинской помощи по поводу основных заболеваний, так и после выписки [182]. Развитию подобных осложнений способствуют инвазивные методики – катетеризации сосудов и мочевыводящих путей, искусственная вентиляция легких, эндоскопия, гемодиализ, используемые современной медициной [67, 76, 160, 165, 190, 239]. Инфекции, ассоциированные с наличием различных катетеров и имплантированных устройств вызываются наиболее резистентными микроорганизмами [184]. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, согласно общемировым данным, развиваются у 5-10% пациентов. Порядка 90% этих инфекций вызываются бактериальными инфекционными агентами [74]. ИСМП встречаются в развивающихся странах в 2 раза чаще, чем в Европейских странах. Эти инфекции у больных в отделениях интенсивной терапии наблюдаются в 3 раза чаще в развивающихся странах, чем в США [185]. Из 12 миллионов ежегодных смертей от инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, 95% приходится на страны с низкими и средними доходами, где контроль и предупреждение таких инфекций отсутствуют, плохо адаптированы либо недостаточно финансируются [224]. В Европейских странах ИСМП приводят к увеличению времени пребывания больного в стационаре на дополнительные 16 миллионов койко-дней ежегодно, что приводит к значительному росту затрат – более 7 миллиардов евро [183]. В США ежегодные затраты на инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, достигают 33 миллиардов долларов, наиболее дорогостоящими являются бактериемии и сепсис, связанные с установкой центрального венозного катетера – дополнительные затраты по

поводу этих инфекций могут достигать до 65 тысяч долларов за эпизод [74]. В Российской Федерации расходы на такие инфекции могут достигать более 15 миллиардов рублей в год, общий экономический ущерб может достигать 300 миллиардов рублей [27, 36]. Распространенность инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Европе составляет 6-7%, в США – чуть менее 5%, в то время как в странах с низкими и средними доходами – 6-19%. В Европе и Северной Америке к летальным исходам приводят 12-32% бактериемий и сепсисов, вызванных нозокомиальными патогенами [183]. В Российской Федерации инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, находятся на 10 месте среди причин летального исхода [27]. У пациентов в странах с низкими доходами риск развития инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, может превышать такой риск в странах с высокими доходами в 20 раз [213]. Наибольшему риску подвергаются пациенты в отделениях интенсивной терапии, неонатологии, ожоговых отделениях, больные, после трансплантации органов [26, 198, 208]. У пациентов отделений интенсивной терапии инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, развиваются в 2 раза чаще чем у пациентов терапевтических отделений [314]. По другим данным риск таких инфекций в отделениях интенсивной терапии до 10 раз выше, чем в других отделениях [304]. При точечном исследовании распространенности внутрибольничных инфекций в отделениях интенсивной терапии в более чем 70 странах было показано наличие внутрибольничной инфекции в среднем у 51% больных [246]. Согласно другим данным, распространенность инфекций, полученных в отделениях интенсивной терапии, составляет порядка 19% [273]. С ростом частоты нозокомиальных инфекций растет длительность пребывания пациентов в стационарах различного профиля, расходы системы здравоохранения, и, самое главное, возрастает заболеваемость и смертность пациентов больничных учреждений [43, 58, 115, 165, 160, 218, 245].

Общемировой проблемой является недостаточный контроль и надзор за внутрибольничными инфекциями и, как следствие – недостаточность

информации о реальных цифрах заболеваемости. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, как правило, замечаются только на этапе, когда они приобретают эпидемический характер. На сегодняшний день в мире не существует ни страны, ни учреждения, которое могло бы утверждать, что смогло полностью справиться с данной проблемой. В Российской Федерации в связи с тенденцией к наложению штрафных санкций органами Роспотребнадзора статистика по госпитальным инфекциям, как правило, не отражает истинный масштаб проблемы. Причины развития нозокомиальных инфекций у пациентов могут быть различны. К наиболее частым относятся:

1. Инфекции, связанные с постановкой центрального венозного катетера. Несмотря на активную борьбу системы здравоохранения с такими инфекциями, их частота по-прежнему остается высокой. В США ежегодно регистрируют до 250 000 инфекций, связанных с данным устройством [113]. Риски развития этого осложнения зависят от многих факторов – наличия иммунодефицита различной этиологии у пациентов, что особенно характерно для онкологических больных, длительной катетеризации, полного парентерального питания пациента, колонизации места установки катетера и деталей катетера, нарушений при установке катетера и уходе за ним [113, 114]. У онкологических больных инфекции, связанные с установкой центрального венозного катетера (бактериемия, сепсис), встречаются с частотой 0,5-10 инфекций на 1 000 дней катетеризации и сопровождаются летальностью, достигающей до 40%, при этом до 70% таких инфекций могут быть предупреждены при соблюдении современных мер профилактики, базирующихся на принципах доказательной медицины [114]. В течении 24 часов после установки внутренняя поверхность катетера может быть уже покрыта биопленкой [114]. Отмечено, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями подвержены более высокому риску развития таких инфекций, чем пациенты с солидными новообразованиями, а также то, что пациенты с агрессивными злокачественными

гематологическими заболеваниями чаще приобретают такие осложнения, чем пациенты с менее злокачественными гематологическими патологиями [114].

2. Инфекции, связанные с установкой мочевых катетеров. Это, как правило, инфекции мочевыделительного тракта. В отделениях интенсивной терапии до 95% инфекций мочевыделительной системы связаны с применением мочевого катетера [96]. Эти инфекции вызываются преимущественно микробиотой самого пациента [330]. Данные инфекции могут ограничиваться органами мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит), но могут и сопровождаться генерализацией процесса и развитием жизнеугрожающих осложнений, например, бактериемии и сепсиса [227].

3. Инфекции области оперативного вмешательства. Эти осложнения возникают либо в течении 30 дней после оперативного вмешательства, либо в течении 1 года после установки имплантированного устройства. В развитых странах до 5% пациентов после проведения чистых хирургических операций могут получить инфекционное осложнение, причем данный показатель повышается до 20% при проведении операции на органах брюшной полости. В странах Африканского континента порядка 31% пациентов, в некоторых странах до 75%, могут приобрести это осложнение [219]. Эти инфекции также могут сопровождаться диссеминацией возбудителя [210].

4. Вентилятор-ассоциированные пневмонии. Значительная часть (до 86%) нозокомиальных пневмоний связана с механической вентиляцией легких. Эти пневмонии возникают, как правило, в течение 48 часов после интубации трахеи и могут поражать до 27% пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких [208]. По другим данным до 23% больных в отделениях интенсивной терапии могут приобрести вентилятор – ассоциированную пневмонию, причем летальность при таком осложнении может достигать 50% [309]. Вентилятор – ассоциированные пневмонии могут также приводить к бактериемии и сепсису у пациентов [119].

Резервуарами для развития нозокомиальных инфекций может быть сам пациент (например, Грам-отрицательные микроорганизмы, в норме находящиеся в желудочно-кишечном тракте, могут вызывать инфекции, в частности, после перенесенных операций на органах брюшной полости, при развитии постцитостатической цитопении у онкогематологических пациентов); другие пациенты и работники медицинских учреждений – через контакт с кожей и различными биологическими жидкостями организма; больничная среда – микроорганизмы, находящиеся в лечебных учреждениях, могут передаваться больным через воду, питание, оборудование [1, 10, 26, 38, 58, 176, 180, 209]. Например, такие микроорганизмы, как энтеробактерии и неферментирующие Грам-отрицательные микроорганизмы, вызывающие вспышки инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, обнаруживали в воде лечебных учреждений [148, 251].

К наиболее тяжелым вариантам внутрибольничных инфекций относят бактериемию, сепсис и нозокомиальную пневмонию, которые могут сопровождаться высокой летальностью [184, 310].

Заболеваемость инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, зависит от таких факторов риска, как состояние и восприимчивость самого больного – это иммуносупрессия у пациента вследствие основного заболевания или лечения химиотерапевтическими препаратами, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, длительное применение антимикробных препаратов, так и ряда внешних факторов – недостаточность санитарных и гигиенических мероприятий в больничном учреждении, неадекватное удаление отходов, ненадлежащее использование инструментария для проведения инвазивных процедур, нарушения при выполнении инъекционных методик, недостаточные знания базовых методик инфекционного контроля и отсутствие программы контроля. В странах с низкими доходами на душу населения все перечисленное может серьезно осложняться следующими проблемами: бедность, недостаток финансовой поддержки, недоукомплектованность медицинским персоналом учреждений

здравоохранения, неадекватными поставками медицинского оборудования и расходных материалов [184].

1.2 Биологические особенности микроорганизмов рода *Klebsiella* и методы их идентификации

Микроорганизмы рода *Klebsiella* представляют собой типичные факультативно анаэробные мезофильные Грам-отрицательные палочки или бациллы. Наряду с *Escherichia* spp. они входят в семейство *Enterobacteriaceae*, более высоким таксоном является порядок *Enterobacteriales*, объединяющий восемь семейств [12, 159]. Род *Klebsiella* включают несколько видов, в том числе *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. michiganensis*, *K. variicola*, *K. quasivariicola*, *K. aerogenes*, *K. planticola* и *K. terrigena*. Бактерии рода *Klebsiella* имеют многочисленные факторы вирулентности – гидрофильная полисахаридная капсула, у некоторых штаммов фимбрии (пили), которые способствуют их адгезии к слизистым оболочкам, и, как и у других Грам-отрицательных микроорганизмов, липополисахарид [45]. Особое значение имеет полисахаридная капсула, которая помогает избегать воздействия многих защитных механизмов макроорганизма и, кроме того, способствует эффективному образованию биопленок, способных длительное время выживать на абиотических поверхностях при пониженном метаболизме микробных клеток, что способствует длительной персистенции госпитальных штаммов на объектах больничной среды. Наибольшее медицинское значение имеет вид *K. pneumoniae* [22, 35].

С конца 19 века до начала 21 века идентификацию энтеробактерий осуществляли по морфо-физиологическим признакам. Традиционные фенотипические методы до сегодняшнего дня остаются ведущими в большинстве Российских клинических микробиологических лабораторий.

При наличии дорогостоящих бактериологических анализаторов (VITEK 2, MicroScan, Phoenix) точность видовой идентификации может быть повышена за счет одновременного применения большого числа биохимических тестов. Существенным недостатком этих приборов была и остается высокая стоимость расходных материалов при несоответствии современным подходам к идентификации микроорганизмов. За последние десятилетия общепризнанным методом идентификации микроорганизмов стала оценка их филогении, базирующаяся на анализе последовательности нуклеотидов генов «домашнего хозяйства», как правило, гена 16S рРНК [204, 138, 191]. С 2010 года вошел в клиническую практику и с течением времени получил признание как валидный метод определения видовой принадлежности значительной части бактериобиоты метод MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight) масс-спектрометрии [85, 87].

1.3 Актуальные вопросы антимикробной резистентности возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций рода *Klebsiella*

В современном мире микроорганизмы порядка *Enterobacterales* – это агенты, часто вызывающие инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи [267, 283]. Особое внимание привлекает к себе проблема антибиотикорезистентности, и, особенно, мульти-резистентности к антибактериальным препаратам, среди данных микроорганизмов [39, 77, 86]. Первоначально серьезной проблемой являлась резистентность микроорганизмов порядка *Enterobacterales* к цефалоспорином 3 поколения за счет производства бактериальными клетками бета-лактамаз расширенного спектра действия [37, 94]. В последние десятилетия эта проблема серьезно усугубилась растущей резистентностью к карбапенемам [28, 55, 293, 333]. Карбапенемы являлись препаратами выбора для терапии инфекций,

вызванных энтеробактериями, в связи с их активностью против микроорганизмов, вырабатывающих цефалоспорины расширенного спектра [261, 157]. Эти антибиотики изначально были получены из тиенамицина, который вырабатывается микроорганизмом *Streptomyces cattleya*, и применялись как препараты последней линии для терапии тяжелых осложнений, вызванных микроорганизмами, резистентными к другим бета-лактамам [50, 14, 33]. В странах с высокой частотой продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра микроорганизмов они стали препаратом выбора для эмпирической терапии [158, 95, 207]. Карбапенем-резистентные энтеробактерии являются серьезной угрозой системе здравоохранения вследствие лимитированных возможностей терапии таких больных, что приводит к ухудшению прогноза [30, 60, 230, 123, 271]. Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными энтеробактериями, могут сопровождаться более высокой летальностью [123, 230, 312]. Так, были отмечены значительные различия летальности у пациентов, инфицированных карбапенем-резистентной – 47,9% и карбапенем-сенситивной *Klebsiella pneumoniae* – 4,2% [149]. При бактериемии и сепсисе, вызванными резистентными к карбапенемам изолятами, летальность пациентов может быть в 2-3 раза выше по сравнению с аналогичными инфекциями, обусловленными чувствительными к карбапенемам штаммами, тем не менее, некоторые исследователи не находят этой закономерности [103, 120]. К настоящему времени многочисленные исследования по влиянию карбапенем-резистентности Грам-отрицательных микроорганизмов на исходы инфекционных осложнений у госпитализированных пациентов показывают существенное влияние этого фактора.

Впервые резистентность к карбапенемам у микроорганизмов, не обладающих природной устойчивостью к данным препаратам (*E. coli*, *K. pneumoniae*), была отмечена спорадически в 1990 х годах – отмечалась продукция металло-бета-лактамаз. Данная проблема была признана угрозой

здравоохранению в начале 21 века, после распространения карбапенем-резистентных микроорганизмов в госпитальной среде развитых стран, с тех пор это явление стало повсеместным [142, 284].

Резистентность к карбапенемам у энтеробактерий может достигаться с помощью трех основных механизмов – ферментативный гидролиз карбапенемов, формирование эффлюксных помп и снижение проницаемости клеточной стенки [34, 166, 302]. Микробная клетка может выделять антимикробный препарат благодаря системе эффлюкса, может продуцировать недостаточно пориновых белков – элементов клеточной оболочки, через которые карбапенемы попадают в клетку, или они могут быть дефектными. При дефиците поринов, что уменьшает проникновение бета-лактамов в клетку микроорганизма, в сочетании с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра может наблюдаться устойчивость микроорганизма к карбапенемам, но основным механизмом является выработка микробными клетками карбапенем-гидролизующих бета-лактамаз или карбапенемаз – ферментов, разрушающих карбапенемы, что приводит к неэффективности данных препаратов [166, 284, 321]. Выработка карбапенемаз является наиболее значимым фактором резистентности к карбапенемам у энтеробактерий [302]. Эти ферменты также могут инактивировать большинство других бета-лактамных антимикробных препаратов [179, 226]. В результате штаммы *Enterobacterales*, продуцирующие карбапенемазы, остаются нечувствительными к нескольким антимикробным препаратам, что значительно лимитирует возможности терапии больных и, в результате, приводит к повышению смертности от подобных инфекций [48].

Устойчивость к карбапенемам кодируется генами резистентности, которые могут приобретаться микробными клетками различными путями через горизонтальный перенос генов, ассоциированных с мобильными генетическими элементами по механизмам конъюгации, трансдукции, трансформации, из которых конъюгация является наиболее эффективной

[222]. Обращает на себя внимание тот факт, что мобильные генетические элементы (плазмиды, транспозоны), как правило, переносят также и другие генетические детерминанты резистентности микроорганизмов, что приводит к устойчивости таких бактерий практически ко всем известным антимикробным препаратам [201, 202]. Соответственно росту резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам возрастает потребность в новых антибиотиках, однако большого прогресса в данном вопросе не наблюдается, в основном, в связи с тем, что многие фармацевтические компании прекращают исследования в этом направлении. Это обусловлено научно-практическими проблемами, связанными с созданием новых антимикробных препаратов, низким уровнем возврата инвестиций в этом сегменте [13, 46]. Серьезной проблемой является поиск новых мишеней для действия антибиотиков у бактериальных клеток [220].

Возрастание уровня карбапенем-резистентности у выделяемых из различных источников микроорганизмов особенно активно происходит в последние годы. Ранее такие микроорганизмы наблюдались только в медицинских учреждениях, однако во втором десятилетии 21 века их выделяют на фермах, у животных-компаньонов, у диких животных, на удаленных ледниках [21, 99, 129, 248]. Изоляция таких бактерий растет экспоненциально. Карбапенемазы были изначально обнаружены у Грамположительных микроорганизмов, и, в отличие от других бета-лактамаз, являлись металлоэнзимами, поскольку они ингибировались этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). В 1990 годах появились сообщения о наблюдении как хромосомно-детерминированных, так и ассоциированными с плазмидами карбапенемаз у семейства *Enterobacteriaceae*. В последние 20 лет наблюдается рост частоты выявления карбапенемаз у энтеробактерий. В 2001 году в США у *Klebsiella pneumoniae* была обнаружена КРС (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), обнаруженная позже и в других странах мира у других родов энтеробактерий. Затем, в 2004 году в Турции, также у *K. pneumoniae*, была обнаружена гидролизующая имипенем карбапенемаза

ОХА-48. В 2009 году у шведского пациента, получившего стационарное лечение в Индии, была обнаружена карбапенемаза NDM [179].

Бета-лактамазы могут классифицироваться по различным признакам. Наиболее часто применяемая классификация – молекулярная (по Амблеру). Эти ферменты подразделяются на четыре класса, обозначаемых А, В, С, D, по аминокислотной последовательности и пространственной структуре этих молекул. Классы А, С, D, содержат в активном центре остаток серина, класс В содержит ион цинка [50, 126, 302].

Карбапенемазы класса А гидролизуют, наряду с карбапенемами, также пенициллины, цефалоспорины и азтреонам. Карбапенемазы этого класса обнаруживали как на хромосомных, так и на мобильных элементах различных видов микроорганизмов [126]. Наиболее клинически значимой карбапенемазой среди плазмидно-кодированных карбапенемаз класса А является КРС (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) [302]. Генетическая информация об этой карбапенемазе не только заключается в мобильных генетических элементах, несущих в себе гены резистентности также и к другим антимикробным препаратам, но и могут передаваться другим видам микроорганизмов.

Карбапенемаза КРС была впервые обнаружена у *K. pneumoniae* в США, однако, в настоящий момент распространена по всему миру – локальные вспышки заболеваемости отмечались повсеместно [23, 265]. Ее широкое распространение в микробной популяции таких стран, как США, Пуэрто-Рико, Италия, Израиль, Греция, Китай и Колумбия в настоящее время является острой проблемой местных органов здравоохранения [171, 212, 302].

К этому классу относятся также карбапенемазы GES (Guiana extended spectrum бета-лактамаза) – карбапенемазы, впервые обнаруженные у французского пациента после его госпитализации во Французский Гвиане в 1998 году [179, 299, 328]. Изначально эти ферменты были классифицированы как бета-лактамазы расширенного спектра действия, однако, при их дальнейшем изучении, оказалось, что некоторые варианты – в их числе GES-2,

GES-4, GES-5, GES-6, GES-14, GES-16, GES-18, GES-20, GES-24 – способны к гидролизу карбапенемов [33, 216].

Другие карбапенемазы класса А включают SME (*Serratia marcescens* enzyme) – SME-1 была ретроспективно обнаружена у изолятов, выделенных в 1982 году в Великобритании до того, как карбапенемы начали применяться в клинической практике, IMI (imipenem hydrolyzing B-lactamase) – была обнаружена при анализе изолятов, выделенных в 1984 году в США, NMC-A (non metallo-carbapenemase of class A) – была первой обнаруженной карбапенемазой класса А в 1990 году во Франции, SFC-1 (*Serratia fonticola* carbapenemase-1), SHV-38 (sulfhydryl variable-38) – эта группа, близкая по аминокислотному составу, представляет собой наиболее значимые хромосомно-кодированные карбапенемазы [179, 192, 240, 262]. Их клиническое значение не высоко: распространение этих энзимов клонально и не связано с меж- и внутривидовой передачей генов резистентности с помощью мобильных элементов.

К бета-лактамазам класса С относятся AmpC бета лактамазы. Они не считаются карбапенемазами, поскольку их гидролитическая активность в отношении карбапенемов слаба либо отсутствует, но они могут играть роль в резистентности к препаратам в случае дефекта проницаемости [241]. CMY-10, обнаруживалась в Южной Корее у *Enterobacter cloacae* и распространения среди микроорганизмов рода *Klebsiella* не получила [170]. Карбапенемазы класса С встречаются достаточно редко среди клинических изолятов [170].

Карбапенемазы класса D благодаря своей способности гидролизовать оксациллин также известны как оксациллиназы (OXA) [329]. Продукция OXA карбапенемаз характерна для рода *Acinetobacter*, однако OXA-48, активность которой значительно выше, чем у других представителей данной группы, была обнаружена у *K. pneumoniae* и распространилась среди других представителей *Enterobacterales* [71, 187, 249, 258, 263]. Карбапенемазы, подобные OXA-48, впервые обнаруженные в Турции у *K. pneumoniae* в 2001 г., в настоящее время широко распространены по всему миру

и эндемичны в Средиземноморском регионе, за исключением Израиля, Греции и Италии, где основной карбапенемазой является КРС; вспышки и отдельные случаи отмечаются в Европе, Северной Африке, Среднем Востоке и Южно-Азиатских странах [170]. Карбапенемазы, подобные ОХА-48, активно гидролизуют пенициллины, но слабо гидролизуют карбапенемы, кроме эртапенема – в отношении этого препарата ферменты активны [254].

Важное значение в распространении генов резистентности имеет миграция населения. Примером может служить обнаружение ОХА-48-подобной карбапенемазы, ассоциированной со штаммом *K. pneumoniae* ST395, во Франции, Нидерландах и Марокко [162]. Этот штамм также часто встречается в Российской Федерации [53]. ОХА-181 находится на втором по частоте встречаемости месте среди ОХА-48-подобных карбапенемаз по всему миру и эпидемиологически связан с индийский субконтинентом [156, 167, 255].

Класс В объединяет металло-бета-лактамазы, обладающие различиями в аминокислотном составе и молекулярной структуре. Их сходными чертами являются наличие двухвалентного катиона, как правило иона цинка, в активном центре и способность к гидролизу карбапенемов, цефалоспоринов и пенициллинов при отсутствии способности к гидролизу монобактамов [134, 225, 228, 229, 256]. Все металло-бета-лактамазы ингибируются в присутствии хелатирующих металлы агентов, в частности – этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) [135, 228]. Ингибирование в этом случае происходит в результате секвестрации иона металла, находящегося в активном центре [135, 141]. К настоящему времени не существует ингибиторов металло-бета-лактамаз, разрешенных для клинического применения [225].

Существует большое разнообразие металло-бета-лактамаз. Наиболее значимой для энтеробактерий является карбапенемаза NDM (New-Delhi metallo-beta-lactamase). Эта металло-бета-лактамаза вызывает наибольшую озабоченность, поскольку она не только определяет резистентность

к карбапенемам, гидролизует практически все бета-лактамы, но и очень быстро распространилась по всему миру. Этот фермент был впервые обнаружен в Швеции у пациента, проходившего лечение в Индии, в 2008 году [63]. До недавнего времени основным резервуаром и источником микроорганизмов, продуцирующих NDM, считался Индийский полуостров [150, 238, 326]. В дальнейшем к этому региону присоединились страны Европы и Америки [63, 150, 237, 238, 290]. Эта карбапенемаза была впервые обнаружена в Российской Федерации в 2012 году в Санкт-Петербурге и с этого момента получила более широкое распространение в различных регионах [19, 56, 154]. Карбапенемазы NDM обладают способностью к быстрому распространению, в том числе к межвидовому, зачастую связаны с межконтинентальными путешествиями, обнаружены по всему миру, являются наиболее значимыми из карбапенемаз этого класса, часто ассоциируются с детерминантами резистентности к другим антибиотикам [61, 179, 300, 334].

Карбапенемаза IMP (имипенемаза), обладающая активностью в отношении имипенема, впервые обнаруженная в Японии в 1980-х, высоко специфична в гидролизе цефалоспоринов и карбапенемов, не гидролизует темоциллин, в последнее время ее идентифицируют преимущественно в Восточной Азии [33, 98].

Карбапенемаза VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase) – впервые обнаружена в 1990-х годах в Италии и Франции, в настоящее время распространена по всему миру, эндемична в Греции, Италии, Испании, высоко специфична в гидролизе карбапенемов, гидролизует темоциллин [98, 137, 140, 327]. Другие карбапенемазы класса B обладают меньшей клинической значимостью и менее склонны к распространению: SPM (Sao Paulo metallo-beta-lactamase), впервые идентифицированная в Бразилии в 2001 г.; GIM (German imipenemase) до сих пор обнаружена только в Германии; КМН-1 (Kyorin Hospital Metallo- β -lactamase) – описана только в Японии, где определяется как в госпитальной, так и в окружающей среде,

AIM (Adelaide imipenemase) – наблюдали в госпитальной среде в Австралии и в сточных водах Китая и Западной Африки, LMB (Linz Metallo- β -lactamase) – обнаруживали в Австрии и Аргентине, SFH-1 (*Serratia fonticola* carbapenem hydrolase) обнаруживали только в Португалии у *Serratia fonticola* и другие [170]. Продукция карбапенемаз классов KPC, NDM и OXA-48-подобных является наиболее частым механизмом резистентности среди клинических изолятов *Enterobacteriaceae* [118].

1.4 Распространенность резистентности к карбапенемам у клебсиелл и ее медицинское значение

Резистентность к карбапенемам у энтеробактерий, вызывающих тяжелые осложнения у больных терапевтического профиля, имеет неблагоприятный прогноз для стационарных больных. Это обусловлено в первую очередь ростом смертности госпитализированных пациентов. Кроме того, возрастают затраты на лечение пациентов, а также увеличивается время пребывания пациента в лечебно-профилактическом учреждении [117, 139, 194, 223, 233, 270]. Пациенты более длительное время находятся в отделениях интенсивной терапии, получают многочисленные курсы антимикробной терапии, приводящие к снижению иммунитета и изменению нормальной микробиоты различных биотопов организма [98, 132, 139].

Одними из факторов риска наличия у пациента инфекции, обусловленной карбапенем-резистентными микроорганизмами, являются предшествующее нахождение больного в лечебно-профилактическом учреждении и применение различных медицинских устройств [68, 97, 203].

Среди микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, вызывающих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, выделяют широко распространенный вид *K. pneumoniae*. К данному микроорганизму приковано

внимание мирового сообщества вследствие высокой скорости приобретения им антимикробной резистентности [92, 211]. В настоящее время этот вид микроорганизмов является наиболее распространенным среди резистентных к карбапенемам *Enterobacteriales*, и, что вызывает особую озабоченность, в ряде стран становится эндемичным [235, 125, 320, 130]. Первое сообщение о карбапенем-резистентном штамме *K. pneumoniae* было получено из США в 2001 году, в Европе – в 2005 году из Франции, инфекция имела происхождение из США, в 2006 – из Колумбии, Бразилии, Аргентины [297]. В 21 веке многие страны и их объединения проводят мониторинг антимикробной резистентности микроорганизмов, способных вызывать тяжелые поражения у госпитализированных больных. В Европейском Союзе в 2012 году Европейский Центр по Контролю Заболеваемости запустил программу EuSCAPE – «Европейское исследование карбапенемазо-продуцирующих *Enterobacteriaceae*» для создания и улучшения лабораторных возможностей по диагностике и исследованию карбапенем-резистентных энтеробактерий [163]. Ежегодные отчеты по распространенности антимикробной резистентности в Европе начали выпускаться в 2001 году Европейской Системой Мониторинга Устойчивости к Антимикробным Препаратам (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) В первых отчетах этой организации о состоянии данной проблемы в Европе, с 2001 по 2004 гг., резистентность *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам не освещалась. Однако, уже в 2005 году этому микроорганизму было уделено внимание, появились сообщения о 4 942 изолята из 24 стран. О карбапенем-резистентности возбудителя учреждения, участвовавшие в исследовании, сообщали добровольно и исследовали культуру согласно рутинным практикам участвующих лабораторий из 22 стран (из 23 стран, предоставивших данные об этом возбудителе). Соответственно, данные были доступны не для всех штаммов – только для 67%. В большинстве участвовавших стран резистентность к карбапенемам *K. pneumoniae* на тот момент не превышала 1%, однако

в Германии и Греции этот показатель был выше: 2% и 28% соответственно, что отражало также большее количество изолятов из отделений интенсивной терапии, полученных из Греции [144]. Однако, используемые, согласно рекомендациям, на тот момент показатели пограничных концентраций не были направлены на детекцию метало-бета-лактамаз у полученных изолятов, и, соответственно, не могли использоваться для отражения распространенности таких детерминант резистентности. В результате в этот период показатели пограничных концентраций, утвержденные для применения при анализе исследуемых штаммов на карбапенем-резистентность, подвергли пересмотру. В 2006 году данные о резистентности к карбапенемам предоставили 29 стран для 69% изолятов. Резистентность составила более 1%, в Израиле – 11%, Турции – 3% и Греции – 32% [145]. В 2020 году 30% Европейских стран сообщили о резистентности более 25% изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам [82]. Данные, полученные в течение последних 11 лет свидетельствуют о достаточно быстром росте резистентности к карбапенемам – препаратам выбора, применяемым традиционно при подозрении на инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызванные *K. pneumoniae*, а также о неэффективности современной политики назначения антимикробных препаратов во многих стационарах Европы, неэффективности скрининга пациентов и персонала на носительство подобных микроорганизмов и дефиците разработок современных антимикробных препаратов. Обращает на себя внимание высокий уровень резистентности к антимикробным препаратам других классов в странах, сообщающих о наивысших уровнях резистентности к карбапенемам [90, 232, 279]. Для сдерживания распространения карбапенем-резистентности применяются методы инфекционного контроля и программы рационального применения антибиотиков, включающие обследования больных на наличие резистентных штаммов при поступлении в стационары – в первую очередь отделения интенсивной терапии, онкогематологии, хирургические отделения [69, 90, 100, 164, 172, 250, 294, 295, 318]. ВОЗ,

Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и ряд других организаций выпустили рекомендации для работников здравоохранения по предотвращению распространения резистентности к антимикробным препаратам, в том числе карбапенемам, в лечебно-профилактических учреждениях и при переводе пациентов между ними [78, 177].

Меры инфекционного контроля включают в себя мероприятия по обработке рук, этому аспекту уделяется особое внимание в связи с низкой затратностью и его высокой эффективностью, а также меры по изоляции пациентов, по смене медицинской одежды при контакте с каждым последующим больным [84, 130, 177]. Рациональное применение антибиотиков подразумевает ограничение применения этих препаратов – лимитирование их назначения. При применении в стационарах для госпитализированных пациентов назначение антибиотиков резерва должно сопровождаться разрешительной документацией со стороны контролирующих инстанций, перечень которых варьирует в зависимости от страны и лечебного учреждения [62, 83, 116, 178, 193, 315]. Невзирая на перечисленные меры, резистентность к карбапенемам у *K. pneumoniae* в ряде стран сохраняется стабильно высокой и/или склонной к прогрессивному повышению.

В США CDC посчитал карбапенем-резистентные энтеробактерии неотложной угрозой системе здравоохранения, требующей немедленных и активных действий [78]. Невзирая на все предпринимаемые усилия по контролю карбапенем-резистентные энтеробактерии преобладают в некоторых штатах и городах, например в Калифорнии и Чикаго, а в штатах Нью-Йорк и Нью-Джерси такие возбудители являются эндемичными с 2000 года [66]. В 2014 году в США интродуцировали новый антимикробный препарат для применения у пациентов с резистентными к карбапенемам энтеробактериями (цефтазидим-авибактам), однако в 2015 году у пациентки в калифорнийской клинике обнаружили *K. pneumoniae*, обладающую геном КРС-3, резистентную к данному препарату [78, 168]. Исследования показали

возможность наличия резистентности к этому препарату у штаммов *K. pneumoniae* при наличии мутаций в генах резистентности КРС [106, 152, 153, 195].

Оценка распространения карбапенем-резистентности энтеробактерий и, в особенности, *K. pneumoniae*, на Африканском континенте затруднена в связи с неравномерностью развития различных территорий и в настоящее время является недостаточно изученной. Еще в 2014 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) запросила данные по этому вопросу у стран-членов ВОЗ из этого региона и провела анализ опубликованных результатов, однако, данные о резистентности *K. pneumoniae*, были получены только от 7 из 47 опрошенных государств этого региона, в 2016 – отчет о карбапенемазо-продуцирующих штаммах *K. pneumoniae* и отчет о продукции металло-бета-лактамаз штаммами энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*) включал в себя данные от 2 и 3 стран соответственно. Дефицит систематических данных по резистентности микроорганизмов, особенно в регионах, расположенных южнее пустыни Сахара, ставит под угрозу как качество лечения пациентов с такими инфекциями, так и оценку системы здравоохранения данного региона. При анализе сведений из доступных источников по резистентности к карбапенемам энтеробактерий, проведенном в 2018 году в 19 странах Африканского континента отмечали инфекции, обусловленные карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, причем наблюдали наличие всех наиболее распространенных генов карбапенемаз. (NDM, OXA, VIM, KPC, GES, DIM и IMP) Однако, устойчивость к этим препаратам у клебсиелл была достаточно низка – не более 5%, за исключением Мадагаскара, Маврикия и Уганды, где резистентность была несколько выше. Этот вывод основывается на небольшом количестве исследований из этих стран и/или незначительном количестве изученных штаммов. В Алжире, Руанде, Нигерии и Танзании исследовали значительное количество штаммов возбудителей нозокомиальных инфекций,

распространенность карбапенем-резистентности у *Klebsiella* в этих странах не превысила 1% [284].

Всемирная Организация Здравоохранения ежегодно публикует доклады об антимикробной резистентности в Восточной Европе и Центральной Азии, в которые входят данные о состоянии проблемы в Российской Федерации. Карбапенем-резистентность *K. pneumoniae* в Российской Федерации в 2014 году составила 10%, при этом уровень резистентности к другим антимикробным препаратам превышал 80%; в 2015 году резистентными к карбапенемам были 7% изолятов, в 2016 году у изолятов, выделенных из крови и цереброспинальной жидкости резистентность составила 12%, в 2017 – 21%, в 2018 – 31%, в 2019 – 47% штаммов были резистентны к меропенему. Однако, в выборке изолятов из Российской Федерации, оценка резистентности которых проводилась Всемирной Организацией Здравоохранения, доминировали пациенты с тяжелым течением заболевания в медицинских центрах третьего уровня. Кроме того, число изолятов, вошедших в выборку, было относительно небольшим: в 2017 году выводы основывались на изучении 127 штаммов *K. pneumoniae*, в 2019 – 415 [107, 108, 109, 110, 111, 112].

Активность карбапенемов *in vitro* в присутствии карбапенемаз вариативна и возможность их применения в случае инфекций, вызванных карбапенем-резистентными микроорганизмами, неоднозначна. Сложность выбора адекватной терапии обусловлена также тем, что карбапенем-резистентные энтеробактерии часто демонстрируют резистентность к структурно не связанным между собой группам антимикробных препаратов, например, аминогликозидам и фторхинолонам. Однако, чувствительность к аминогликозидам у различных штаммов может варьировать и зависит от присутствия аминогликозид – модифицирующего фермента. Серьезной проблемой является возникновение карбапенем-резистентности во время терапии карбапенемами [321].

Невзирая на распространение карбапенем-резистентности у энтеробактерий оптимальная терапия таких инфекций еще не разработана, предложены многочисленные потенциальные алгоритмы терапии этих инфекций [321].

1.5 Методы этиотропной терапии инфекций, обусловленных резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*

1.5.1 Карбапенемы

Данные фармакокинетики предполагают, что существует возможность достижения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) при применении высокодозной продолженной инфузии карбапенемами, при наличии относительно низкой МИК к меропенему, не превышающей 4 мг/мл, по некоторым данным 8-16 мг/мл. Так, была показана возможность применения пролонгированной, более 4 часов, постоянной инфузии высоких доз меропенема – 6 000 мг в сутки – при МИК 8-16 мг/мл или длительной, более 3 часов, инфузии 2 000 мг при МИК 4 мг/мл [321]. У некоторых штаммов VIM и IMP-продуцирующих *K. pneumoniae* были отмечены низкие МИК для карбапенемов, в то время как наличие NDM приводило к демонстрации более высоких МИК у штаммов, а наличие KPC демонстрировало широкую вариативность МИК штаммов в различных географических локациях. Некоторые вырабатывающие карбапенемазы *Enterobacteriaceae* могут быть чувствительны к карбапенемам, что особенно характерно для продуцентов OXA-48 [199]. Было показано, что эффективность монотерапии карбапенемами при инфекциях, обусловленных *K. pneumoniae* различалась в зависимости от МИК меропенема: при

МИК ≤ 4 мг/мл, эффективность составила 69%, 8 мг/мл – 60%, более 8 мг/мл – только 29%. Причем эффективность терапии пациентов с карбапенем-чувствительными штаммами *K. pneumoniae* незначительно отличалась от эффективности при МИК ≤ 4 мг/мл и составила 73%. Несколько ретроспективных исследований, отметили более низкие уровни летальности при применении комбинированной терапии с участием карбапенемов [321]. Эффективность комбинированной терапии с применением карбапенемов также зависит от МИК меропенема. Многоцентровое исследование с применением высокодозной терапии меропенемом (2000 мг в течении 3 и более часов) показало зависимость летальности от уровней МИК: 13,3% при МИК ≤ 4 мг/мл, 25% при 8 мг/мл, 35% при МИК ≥ 16 мг/мл. Крупное когортное исследование показало рост смертности при терапии бактериемий, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*, с 19,4% при МИК ≤ 8 мг/мл до 35,5% при МИК > 8 мг/мл. По некоторым сообщениям, при терапии, включающей в себя карбапенемы, наблюдают более низкую (18,8%) смертность, чем при применении терапии, не включающей в себя данную группу препаратов (30,7%). В другом ретроспективном исследовании исходов у пациентов отделения интенсивной терапии показали эффективность комбинированной терапии, не включающей в себя использование карбапенемов, у 92% пациентов с продуцирующей КРС *K. pneumoniae* [321].

1.5.2 Полимиксины

Полимиксины (колистин и полимиксин В) различаются по одной аминокислоте и считаются наиболее активными препаратами *in vitro* против карбапенем-резистентных энтеробактерий. Колистин, в отличие от полимиксина В, назначается пациентам в виде неактивного колистиметата,

превращение которого в колистин занимает длительное время. Максимальная концентрация достигается более чем через 7 часов. Большая часть колестиметата выводится из организма через почки до его превращения в активный препарат колистин. Это снижает эффективность назначения препарата у пациентов с нормальной функцией почек. Полимиксин В, назначаемый в более низких дозах, может достигать более высоких концентраций в сыворотке и с большей скоростью, по сравнению с колистином. И колистин и полимиксин В почками реабсорбируются. Выведение про-лекарства (колестиметата) через почки позволяет получить более высокую концентрацию действующего вещества в моче и, соответственно, колистин может быть хорошей альтернативой в случае необходимости терапии инфекций мочевыделительной системы [321].

Тяжелые инфекции, вызванные карбапенем-резистентными микроорганизмами, требуют более высоких дозировок полимиксинов: высокие суточные дозы колистина повышают эффективность терапии. Ряд ретроспективных исследований показал лучшую выживаемость пациентов при применении более высоких доз препарата. Аналогичные данные были получены и для полимиксина В [321]. Применение препаратов этой группы, как правило, сопряжено с риском токсического действия [236]. В последнее время в литературе данные о развитии нейротоксичности немногочисленны, однако, пациенты, получающие эти препараты, могут находиться на искусственной вентиляции легких, быть в тяжелом состоянии и т.д., в то время как основными симптомами нейротоксичности полимиксинов являются атаксия и парестезии, которые довольно сложно отметить у таких пациентов. Другим токсическим эффектом при применении полимиксинов является нефротоксичность, которую наблюдают более, чем у 40% пациентов, получавших препараты этой группы, причем нефротоксичность встречается чаще при применении колистина. Таким образом, высокие дозы препаратов, необходимые для терапии карбапенем-резистентных микроорганизмов, зачастую приводят к ухудшению функции почек у пациентов [321].

Еще одной сложностью при применении полимиксинов в терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными микроорганизмами, является формирование устойчивости к этим препаратам во время лечения [288, 264]. При терапии колистином было отмечено повышение МИК с 0,75 мг/мл до 1024 мг/мл за 5 дней терапии у *K. pneumoniae* [321]. При применении препарата отмечали возникновение вспышек инфекций, обусловленных колистин – резистентными *K. pneumoniae* [321, 260]. Полимиксины могут с успехом применяться в составе комбинированной терапии – клинический успех монотерапии колистином, согласно данным литературы, ниже (14,3%), чем при применении этого препарата в составе комбинированной терапии (72,7%) [321]. Примечательно, что комбинация колистина с тигециклином снижает вероятность возникновения резистентности к колистину во время лечения [288]. Комбинированная терапия с участием колистина, у пациентов с бактериемией и сепсисом, была ассоциирована с лучшим исходом – 33,3% выживших пациентов через 28 дней от начала лечения по сравнению с 5,5% оставшихся в живых при использовании комбинированной терапии без колистина [321].

1.5.3 Глицилциклины

Большинство карбапенем-резистентных культур чувствительны к первому глицилциклину – тигециклину, но резистентность к этому препарату растет. Однако информация о его эффективности противоречива [301]. В одном из исследований было показано, что 71,4% пациентов, инфицированных *K. pneumoniae*, получавших терапию тигециклином, выжили [321]. Другие исследования выявили высокий уровень летальности при монотерапии тигециклином бактериемии и сепсиса, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*. Монотерапия тигециклином

инфекций различных локализаций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, может приводить к 41,1% смертельных исходов [321]. Одной из проблем, возникающих при терапии тигециклином, могут быть различные осложнения в результате терапии [301]. Еще одной сложностью может быть возникновение резистентности к тигециклину во время проведения терапии [321]. Эффективность тигециклина может увеличиваться с повышением применяемой дозы препарата и/или в комбинированной терапии при тяжелых инфекциях [321]. На модели *in vivo* было показано, что применение высоких доз тигециклина улучшило эффективность терапии и не приводило к повышению токсических эффектов препарата [301]. Однако, назначение высоких доз тигециклина, может приводить только к транзиторному повышению концентрации препарата в плазме крови, поскольку повышение дозы приводит к усилению внутриклеточной аккумуляции и тканевой дистрибуции препарата [321]. Назначение тигециклина в высоких дозах в комбинированной терапии 30 пациентам с тяжелыми инфекциями брюшной полости, вызванными КРС-продуцирующими *K. pneumoniae*, было ассоциировано с более низкой летальностью пациентов, чем при назначении такой же комбинации в стандартной дозировке. Комбинация тигециклина с гентамицином или колистином была эффективна у 92% пациентов в отделении интенсивной терапии с инфекциями, вызванными КРС-продуцирующими энтеробактериями [321].

1.5.4 Фосфомицин

Фосфомицин обладает активностью против штаммов КРС- и NDM-продуцирующих *K. pneumoniae* и других энтеробактерий [321]. Применение монотерапии фосфомицина, обладающего малой токсичностью, приводит

к быстрому формированию резистентности к препарату [332]. При терапии бактериемии, вызванной КРС–продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, у небольшой группы пациентов в крайне тяжелом состоянии при неэффективности другой терапии применяли фосфомицин внутривенно в качестве дополнительной терапии «последней возможности», и, невзирая на начальный положительный результат – первоначальный контроль бактериемии, у всех пациентов развилась резистентность к терапии и рецидив инфекции [321]. В плазме период полувыведения фосфомицина составляет 2,4-7,3 часа, в почках достаточно высокая концентрация препарата сохраняется до 48 часов, что свидетельствует об эффективности его применения при инфекциях мочевыделительной системы. Препарат способен пересекать гематоэнцефалический барьер и проникать в биопленки [332]. Хороший клинический результат показало применение внутривенного фосфомицина в составе комбинированной терапии пациентов с инфекциями различной локализации, включая вентилятор-ассоциированные пневмонии и бактериемии, вызванные карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae* [321]. В последнее время в Азиатском регионе распространяется резистентность к фосфомицину среди штаммов *K. pneumoniae* благодаря распространению гена фермента FosA [332].

1.5.5 Аминогликозиды

Для терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, также применяются аминогликозиды. Сообщается, что гентамицин *in vitro* наиболее активен по отношению к карбапенем-резистентным *K. pneumoniae*, амикацин – по отношению к другим карбапенем-резистентным энтеробактериям [321]. В качестве монотерапии аминогликозиды наиболее эффективны в терапии инфекций

мочевыделительной системы [321]. Ретроспективное исследование терапии активными против возбудителя *in vitro* аминогликозидами бактериурии, вызванной карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*, по сравнению с применением тигециклина или полимиксина В, показало более высокий уровень микробиологической эрадикации возбудителя [321]. В мультивариантном анализе терапия аминогликозидами была независимо ассоциирована с эрадикацией этиологического агента [321]. Терапия аминогликозидами может применяться в составе комбинированной схемы лечения, особенно при инфекциях мочевыделительной системы [321]. Одно из исследований показало более низкую летальность при монотерапии пациентов аминогликозидами (22,2%), чем при комбинированной терапии (30%), однако, пациентов, получавших монотерапию, было значительно меньше (9 пациентов), чем получавших комбинированную терапию (68 больных), что делает сравнение этих двух групп недостаточно методически обоснованным [321]. Другое исследование, с участием 24 пациентов, показало, что у всех пациентов с неэффективной комбинированной терапией аминогликозидами (в комбинации с колистином, карбапенемами, фторхинолонами и тигециклином) были бактериемия или сепсис, что говорит о возможной неэффективности этих препаратов в терапии бактериемии и сепсиса или нежелательности назначения пяти антибиотиков с различными механизмами действия одновременно [321]. Наименьшую летальность отметили у пациентов, получавших комбинацию карбапенемов и аминогликозидов (11,1%) [321].

1.5.6 Комбинированная терапия

Применение комбинированной терапии для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, может снижать

смертность пациентов по сравнению с монотерапией [41, 128, 199]. Положительными свойствами комбинированной терапии являются потенциальные синергические эффекты, подавление возникающей резистентности. Поскольку монотерапия имеет ряд ограничений, обусловленных фармакокинетикой применяемого препарата, токсичностью, возникновением резистентности, комбинированная терапия может оптимизировать лечение больных. Комбинированная терапия может приводить к инфекциям, вызванным *Clostridium difficile*, колонизации или инфицированию другими резистентными микроорганизмами, появлению таких побочных эффектов, как нефротоксичность [89, 146]. Однако, положительное действие комбинированной терапии может перевешивать риски, и многие эксперты рекомендуют именно комбинированную терапию для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями. Многочисленные исследования показали эффективность применения комбинированной терапии – наблюдалось значительное снижение смертности пациентов по сравнению с применением монотерапии [199]. Исследование, включавшее 889 пациентов с инфекциями, вызванными карбапенем-резистентными энтеробактериями, показало, что комбинированная терапия двумя и более препаратами, активными *in vitro*, была ассоциирована с более низкой летальностью (27,4%), чем монотерапия активным *in vitro* препаратом (38,7%). При этом показатели смертности пациентов, получавших неадекватную терапию – препаратами, не активными *in vitro* (46,1%), незначительно отличалась от показателей летальности при терапии одним активным *in vitro* препаратом [321]. Было показано, что летальный исход наступил у более половины (54%) пациентов, получавших монотерапию, и чуть более одной трети (34%) пациентов, получавших комбинированную терапию тигециклином, колистином и меропенемом [128]. Ряд исследований показал, что комбинированная терапия бактериемии и сепсиса, вызванных карбапенем-резистентными, преимущественно продуцирующими КРС *K. pneumoniae*, приводила к меньшему количеству

летальных исходов, чем монотерапия [321]. Применение сочетания карбапенемов (эртапенем с меропенемом) либо карбапенемов в комбинации с тигециклином или колистином признавали эффективными, поскольку карбапенемаза КРС обладает большим сродством к эртапенему [331]. Интересно отметить, что комбинация карбапенемов с тигециклином и колистином была ассоциирована с достоверным снижением смертности, даже в случае изначально неадекватной эмпирической терапии [321]. Комбинированная терапия была независимым предиктором выживаемости пациентов, в основном, за счет эффективности карбапенем-содержащих комбинаций. Летальность была минимальной у пациентов, получавших комбинированную терапию (аминогликозиды, тигециклин, колистин) при МИК ≤ 4 мг/мл. Смертность была ниже у пациентов, получавших терапию, включающую карбапенемы – 12%, по сравнению с больными, не получившими эту группу препаратов – 41% [321]. Ретроспективное когортное исследование показало, что комбинированная терапия с применением карбапенемов связана с улучшением выживаемости пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванными КРС-продуцирующими *K. pneumoniae* с МИК к меропенему ≤ 8 мг/мл [199]. Лимитированные данные, базирующиеся преимущественно на исследовании ограниченного числа случаев, существуют по применению комбинированной терапии карбапенемами инфекций, вызванных штаммами мультирезистентных энтеробактерий. В их основе лежат экспериментально полученные данные, показавшие, что фермент КРС может обладать повышенным сродством к эртапенему. Таким образом, при применении комбинированной терапии эртапенема с другими карбапенемами, фермент КРС разлагает в первую очередь эртапенем, что повышает эффективность сопутствующего карбапенема. В описанных случаях инфекций (бактериемия, сепсис, вентилятор-ассоциированные пневмонии), вызванных мультирезистентными и колистин-резистентными *K. pneumoniae*, эффективной показала себя комбинированная терапия эртапенемом с дорипенемом или меропенемом.

1.5.7 Бета-лактамы с ингибиторами карбапенемаз

Распространение и развитие резистентности к антимикробным препаратам требуют создания новых антибиотиков. Одна из последних разработок, которая может быть применена в клинической практике – цефтазидим-авибактам. Это комбинация цефалоспорины третьего поколения – цефтазидима и нового препарата, ингибитора бета-лактамаз авибактама, с активностью против бета-лактамаз, в том числе карбапенемаз, класса А, С, и некоторых представителей класса D [321, 305]. В отличие от ингибиторов бета-лактамаз первого поколения авибактам не является бета-лактамым производным и способен к обратимой связи с бета-лактамазами, что способствует инаktivации более одной молекулы фермента [8]. Авибактам, обладая активностью против некоторых ОХА ферментов и КРС, не имеет активности против металло-бета-лактамаз [20, 40, 60, 321]. Данный препарат применяется относительно короткое время – в США он одобрен для терапии пациентов с 2015 года, в Европе с 2016 года, в Российской Федерации разрешен для клинического применения с 2017 года [104, 25]. При назначении этого препарата пациентам с инфекциями, обусловленными резистентными к карбапенемам энтеробактериями, выжило 76% больных, клиническое улучшение наблюдали у 59% больных. Последний показатель незначительно отличался от такового у пациентов, получавших монотерапию (58%) либо комбинированную терапию (64%). Однако, у 23% пациентов, демонстрирующих эрадикацию возбудителя, был отмечен рецидив инфекции, вызванной карбапенем-резистентными энтеробактериями. Общий уровень микробиологической неэффективности составил 27%, из них в 30% случаев при монотерапии цефтазидимом-авибактамом у возбудителя развилась резистентность к цефтазидиму-авибактаму (МИК >8 мг/мл) [322]. Этот препарат, учитывая длительность (до 72ч) получения результатов бактериологических исследований, может применяться для эмпирической

терапии пациентов с тяжелыми инфекциями, связанными с медицинской помощью в стационарах, в которых распространены полирезистентные штаммы *Enterobacterales* [25].

Существует достаточно большое количество других комбинаций авибактама с бета-лактамами (цефтаролин фосамил-авибактам, азтреонам-авибактам), комбинации карбапенемов с новыми ингибиторами бета-лактамаз (меропенем-ваборбактам, имипенем/циластатни-релебактам), новые аминогликозиды (плазомицин), новый препарат тетрациклинового ряда (эравациклин), находящиеся на разных этапах клинических испытаний. Однако, ни один из этих препаратов не является эффективным против всех карбапенемаз, они действуют на отдельные ферменты [322].

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Провели проспективно – ретроспективное клиническое и лабораторное исследование последовательных случаев тяжелых нозокомиальных осложнений (пневмония, бактериемия и сепсис) клебсиеллезной этиологии у пациентов, находившихся на стационарном лечении в крупном медицинском центре, госпитализирующем пациентов из различных регионов Российской Федерации.

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе изучили распространение тяжелых клебсиеллезных осложнений в клинике внутренних болезней, определили вид *Klebsiella* spp., с наибольшей частотой вызывающий осложнения, эффективность различных лабораторных тестов в этиологической диагностике, оценили летальность и возможности проведения эффективной антибактериальной терапии (2014-2019 годы). На этом этапе включили в исследование 1098 больных. На втором этапе (2019-2022 год) провели исследование клинических особенностей бактериемии и сепсиса у онкогематологических пациентов, оценили результаты проведения различных режимов этиотропной терапии и их влияние на прогноз, всего обследовали 90 больных.

Критериями включения в исследование на первом этапе было наличие у пациентов заболевания терапевтического профиля и клебсиеллезной пневмонии, бактериемии или сепсиса. Критерием исключения был возраст младше 18 лет. Критериями диагноза пневмонии, обусловленной *Klebsiella* spp., было наличие клинических признаков пневмонии (слабости, кашля, повышения температуры тела до фебрильных или субфебрильных цифр),

рентгенологических признаков пневмонии, выявляемых при рентгенографии грудной клетки и/или компьютерной томографии легких наряду с выделением указанного микроорганизма из бронхоальвеолярного лаважа в концентрации не менее 10^4 КОЕ/мл или из плеврального экссудата. Подтверждением наличия у больного бактериемии, обусловленной микроорганизмами рода *Klebsiella*, было выделение возбудителя из двух и более проб венозной крови. Диагноз сепсиса – жизнеугрожающей острой органной дисфункции, возникшей в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию – обусловленного *Klebsiella* spp., устанавливали с применением шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score, динамическая оценка выраженности органной недостаточности). Для подтверждения диагноза сепсиса считали достаточным значение SOFA равным 2 и более баллам согласно консенсусу SEPSIS-3, 2016 и выделение возбудителя из двух и более образцов венозной крови [49, 319].

Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов. Первый этап исследования

Параметр	Количественная характеристика
Пол (чел.):	
Женский	431 (39,3%)
Мужской	667 (60,7%)
Средний возраст (лет)	58,3±0,6
Основной диагноз (чел.):	
Злокачественное новообразование (желудка, почек, легких, головного мозга и т. д.)	44 (4,0%)
Лимфома Ходжкина	16 (1,5%)
Неходжкинская лимфома	42 (3,8%)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Количественная характеристика
Множественная миелома	16 (1,5%)
Острый лимфобластный лейкоз	38 (3,5%)
Злокачественный НК-клеточный лейкоз	6 (0,5%)
Хронический лимфолейкоз	11 (1,0%)
Острый миелобластный лейкоз	35 (3,2%)
Хронический миелолейкоз	75 (6,8%)
Острый промиелоцитарный лейкоз	6 (0,5%)
Анемия железodefицитная или апластическая	13 (1,2%)
Доброкачественное новообразование средостения, головного мозга и других внутренних органов.	47 (4,3%)
Гипертоническая болезнь	14 (1,3%)
Стенокардия	114 (10,4%)
Острый инфаркт миокарда	52 (4,7%)
Порок сердца	67 (6,1%)
Хроническая ишемическая болезнь сердца	29 (2,6%)
Легочная эмболия	5 (0,5%)
Острый или подострый инфекционный эндокардит	6 (0,5%)
Кардиомиопатия	19 (1,7%)
Аритмия	13 (1,2%)
Сердечная недостаточность	81 (7,4%)
Инфаркт мозга	97 (8,8%)
Субарахноидальное кровоизлияние	9 (0,8%)
Внутричерепное кровоизлияние и его последствия	57 (5,2%)
Хроническая ишемия мозга	14 (1,3%)
Атеросклероз аорты или других артерий	12 (1,1%)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Количественная характеристика
Аневризма аорты или других артерий	38 (3,5%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (0,5%)
Плеврит	5 (0,5%)
Перикардит	4 (0,4%)
Хронический колит	6 (0,5%)
Хронический холецистит	11 (1,0%)
Гранулематоз Вегенера	1 (0,1%)
Хронический панкреатит	6 (0,5%)
Системная красная волчанка и другие коллагенозы	12 (1,1%)
Внутричерепная травма	10 (0,9%)
Аномалия церебральных сосудов	18 (1,6%)
Сахарный диабет 2 типа	4 (0,4%)
Атерома мозговых артерий	10 (0,9%)
Вазомоторный ринит	4 (0,4%)
Медиастинит	6 (0,5%)
Хроническая болезнь почек	9 (0,8%)
Осложнения, связанные с сердечными и сосудистыми протезами, имплантатами и трансплантатами	11 (1,0%)

На втором этапе исследования изучили клинические проявления клебсиеллезных бактериемии и сепсиса у онкогематологических пациентов. Критериями включения было наличие у пациента злокачественного новообразования кроветворной системы и бактериемии или сепсиса, обусловленных *K. pneumoniae*. Критерием исключения был возраст младше 18 лет. Сравнивали эффективность комбинированной терапии цефтазидимом-

авибактамом и азтреонамом и альтернативных методов антимикробной терапии. Характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов. Второй этап исследования

Параметр	Количественная характеристика
Пол (чел.):	
Женский	45 (50,0%)
Мужской	45 (50,0%)
Средний возраст (лет)	46,4±1,7
Основной диагноз (чел.):	
Острый миелобластный лейкоз	44 (48,9%)
Острый лимфобластный лейкоз	12 (13,3%)
Хронический миелолейкоз	13 (14,4%)
В-клеточная лимфома	12 (13,3%)
Лимфогранулематоз	3 (3,3%)
Острый промиелоцитарный лейкоз	1 (1,1%)
Хронический волосатоклеточный лейкоз	1 (1,1%)
Множественная миелома	4 (4,4%)

Биохимические исследования крови больных бактериемией и сепсисом выполняли в ходе рутинных обследований на автоматическом анализаторе Abbott Architect c8000 (Abbott, США).

2.2 Методы этиологической диагностики тяжелых клебсиеллезных осложнений

Исследование проводили на базе микробиологической лаборатории клиник НМИЦ им. В.А. Алмазова (заведующая – Иванова Л.В.).

Для этиологической диагностики госпитальных инфекций исследовали биосубстраты в соответствии с локализацией патологического процесса. Первичный посев биологического материала (бронхоальвеолярный лаваж, плевральная жидкость) проводили на плотные питательные среды – кровяной агар, шоколадный агар, среду «Уроселект» (Biorad, США), среду Эндо. Чашки Петри с внесенным материалом инкубировали 24 часа при 37 °С, после чего оценивали макроморфологию колоний и микроморфологию возбудителя при окрашивании мазка по Граму. При обнаружении колоний Грам-отрицательного микроорганизма, по морфологическим признакам сходного с бактериями рода *Klebsiella*, проводили идентификацию выделенной культуры. Видовую идентификацию осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (времяпролетной масс-спектрометрии с лазерной десорбцией/ионизацией с помощью матрикса) с применением аппарата MicroFlex LT/SH (Bruker Daltonics, США) и программного обеспечения MALDI Biotyper 3.1 MBT 8468 MSP Library database (Bruker Daltonics Inc., США). Проводили количественную оценку выделенных культур для определения их возможной роли в инфекционном процессе в случае выделения *Klebsiella* spp. из бронхоальвеолярного лаважа, в норме колонизированного микроорганизмами. При выделении *Klebsiella* spp. из бронхоальвеолярного лаважа считали диагностически значимой концентрацию возбудителя 10^4 КОЕ/мл. При соответствии концентрации возбудителя указанному критерию проводили выделение чистой культуры и определение чувствительности к антибиотикам.

При бактериологическом исследовании крови (биосубстрата, в норме являющегося стерильным) посев первичного материала проводили в асептических условиях в флаконы для исследования аэробной и анаэробной микробиоты производства Biomerieux (Biomerieux, Франция) или Becton Dickinson (Becton, Dickinson and Company, США), в количестве 10 мл в каждый флакон. Флаконы содержали 50 мл среды и гранулы полимера для дополнительной сорбции антибиотиков. Флаконы далее устанавливали

в бактериологические анализаторы VactAlert 120 (Biomérieux, Франция) или ВАСТЕС FX 400 (Becton, Dickinson and Company, США) и инкубировали до обнаружения роста микроорганизмов или, при его отсутствии, в течение 5 суток. После выявления роста микроорганизма проводили микроскопию с окраской по Граму, выделяли чистую культуру. Проводили видовую идентификацию и определение чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Определение чувствительности выделенных культур *Klebsiella* spp. к антибиотикам осуществляли на автоматическом бактериологическом анализаторе Microscan (Siemens, США). Панель антибиотиков включала в себя ампициллин, пиперациллин, ампициллин-клавуланат, пиперациллин-тазобактам, тикарциллин-клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, эртапенем, меропенем, имипенем, азтреонам, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин. В случае выделения резистентных к меропенему клебсиелл из биологического материала, что считали подтверждением резистентности к карбапенемам, применяли дополнительно тест-систему Sensititre, Trek Diagnostic systems, США, позволяющую уточнить уровень минимальных ингибирующих концентраций (МИК) ряда антибиотиков, а также определить МИК тигециклина, полимиксина В и колистина. Критерии чувствительности и резистентности к антибиотикам основывали на рекомендациях EUCAST соответствующего года (www.eucast.org).

2.3 Молекулярные методы видовой идентификации *Klebsiella* species

2.3.1 Масс-спектрометрический метод

Для проведения видовой идентификации *Klebsiella* spp. фенотипическим методом, основанным на молекулярной методике, с применением времяпролетной масс-спектрометрии с лазерной

десорбцией/ионизацией с помощью матрикса (MALDI-TOF масс-спектрометрии) использовали прибор MicroFlex LT/SH (Bruker Daltonics Inc, США) с применением программного обеспечения MALDI Biotyper 3.1 MBT 8468 MSP Library database (Bruker Daltonics Inc., США). Внешнюю калибровку осуществляли с применением точных значений масс известных белков *E. coli*.

Часть колонии микроорганизма в экспоненциальной стадии роста помещали на металлическую основу, высушивали и добавляли матрицу (альфа-циано-4-гидроксикоричную кислоту). После кристаллизации матрицы биологический образец на металлической пластине помещали в масс-спектрометр, где он бомбардировался короткими импульсами азотного лазера, мощность которого соответствовала уровню минимального порогового значения, которое было достаточно для сорбции и ионизации объекта исследования. Десорбированные и ионизированные молекулы белка ускорялись в электрическом поле и направлялись к детектору. Поскольку время пролета зависело от заряда и массы биоаналитов, на детекторе формировался уникальный спектр, присущий данному образцу, который сравнивался с библиотекой известных спектров. Совпадение спектров изучаемого микроорганизма и библиотеки с коэффициентом точности не менее 2,0 рассматривали как подтверждение видовой идентификации.

2.3.2 Молекулярно-генетический метод

Молекулярно-генетический метод видовой идентификации микроорганизмов рода *Klebsiella* рассматривали как «золотой стандарт». В качестве референтной методики определения видовой принадлежности микроорганизмов использовали систему MicroSeq 500 16S рPHK с использованием базы данных MicroSeq ID v.2.0 Software (Applied Biosystems,

США). Методику видовой идентификации бактерий выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. ДНК из чистой культуры бактерий выделяли с помощью реагента PrepMan Ultra (Applied Biosystems, США). Постановку реакцию амплификации осуществляли в соответствии с условиями, рекомендованными производителем, в объеме 30 мкл с использованием реагентов MicroSeq-PCR (Applied Biosystems, США). Очистку продуктов амплификации проводили на колонках SentiSept (Applied Biosystems, США). Постановку сиквенс-реакции проводили на основе стандартного протокола Protocol BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Очистку продуктов сиквенс-реакции проводили методом этанол/ЭДТА преципитации по стандартному протоколу (Protocol BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit) и с помощью набора для удаления избытка терминаторов BigDye X Terminator Purification Kit (Applied Biosystems, США). Реакцию секвенирования проводили на полимере POP7. Первичную оценку качества сиквенса проводили с помощью программы Analysis Report Sequencing Analysis v.5.4. (Applied Biosystems, США). Создание проекта, составление консенсусов, анализ соотношения длины референса и анализируемого консенсуса, анализ процента перекрытия с референсом, анализ процента совпадения с референсом, проводили с помощью программного обеспечения MicroSeq ID Software 2.0 (Applied Biosystems, США). При идентификации до рода считали достаточным процент совпадения с референсной последовательностью превышающий 97 %, при идентификации до вида – 99 %. Для проведения оценки исследуемой последовательности достаточным считали процент перекрытия с референсной последовательностью, превышающий 80%.

2.4 Фенотипические методы выявления механизмов резистентности к карбапенемам

Культуры *Klebsiella* spp., чувствительные и резистентные к карбапенемам, замораживали в криохранилище НИЛ внутрибольничных инфекций НМИЦ им. В.А. Алмазова в пробирках с завинчивающейся крышкой в смеси глицерина (15%) и питательного бульона при минус 80 °С. Для проведения исследований по определению продукции карбапенемаз культуры размораживали, высевали на плотную питательную среду – колумбийский агар с добавлением бараньих эритроцитов, инкубировали в течение 18 часов при 37 °С, после чего проводили тестирование продукции карбапенемаз с применением модифицированного теста Ходжа, диско-диффузионным методом с использованием комбинированных дисков, методом Нордманна-Пуареля.

Модифицированный тест Ходжа проводили следующим образом: после первичного скрининга микроорганизмов на резистентность к карбапенемам методом серийных микроразведений выделяли штаммы с резистентностью к меропенему и чувствительные к этому антибиотику. Для проведения данного теста использовали диски, нагруженные меропенемом (10 микрограммов). Готовили взвесь микроорганизмов *E. coli* штамма ATCC 25922 (индикаторный микроорганизм) с концентрацией 0.5 по МакФарланду в физиологическом растворе в соотношении 1:10. Приготавливали чашки Петри с агаром Мюллера-Хинтона как для рутинного диско-диффузионного метода, затем просушивали подготовленные чашки в течении 3-10 минут и вносили указанный микроорганизм и диски с меропенемом. Петлей объемом 10 микролитров вносили тестируемые колонии (3-5 колоний), прямой линией, от края диска с меропенемом, полосой, превышающей 20-25 мм в длину. Чашки Петри с тестируемым микроорганизмом после инкубации при 37 °С в течение 16-20 часов подвергались тщательному визуальному изучению на

предмет наличия усиленного роста микроорганизмов у штрихового посева в районе границы зоны задержки роста. Усиленный рост считали положительным результатом, подтверждающим продукцию карбапенемаз тестируемым микроорганизмом. Отсутствие усиленного роста считали отрицательным результатом.

Контроль качества выполняли при каждом тестировании опытных образцов. Для положительного контроля качества использовали штамм *K. pneumoniae* ATCC ВАА-1705, для отрицательного – *K. pneumoniae* ATCC ВАА-1706 согласно процедуре тестирования.

Для выполнения метода комбинированных дисков использовали диски, нагруженные меропенемом (10 мг), к которым дополнительно добавляли ЭДТА или бороновую кислоту. Критерием положительного результата было увеличение зоны задержки роста вокруг диска, нагруженного ЭДТА, на 5 и более мм по сравнению с диском, нагруженным только антибиотиком, 4 и более мм для дисков, нагруженных антибиотиком с добавлением бороновой кислоты, по сравнению с диаметром зоны задержки роста вокруг диска с антибиотиком. Положительный результат теста с комбинированным диском, нагруженным ЭДТА, считали подтверждением продукции металло-бета-лактамаз, теста с комбинированным диском, нагруженным бороновой кислотой, считали подтверждением продукции карбапенемаз класса А. Дополнительно, в случае положительного результата при выявлении карбапенемаз класса А, использовали диски с меропенемом (10 мг), нагруженные клоксациллином, для дифференциации КРС и AmpC, поскольку клоксациллин способен ингибировать AmpC и не влияет на КРС. Отсутствие ингибирования считали подтверждением наличия карбапенемазы класса А.

Тестирование микроорганизмов с применением метода Нордманна-Пуареля проводили по следующему протоколу.

1. Готовили концентрированный 0,5% раствор фенола красного, который хранили при низких температурах (-20 °С) до 6 месяцев в аликвотах объемом 2 мл.

2. При постановке реакции одну аликвоту размораживали и смешивали с 16,0 мл дистиллированной воды.

3. рН полученного раствора доводили до 7,8 добавлением, при необходимости, 1N раствора NaOH.

4. К полученному раствору добавляли 180 мкл 10 М раствора ZnSO₄. Полученная смесь была раствором А.

5. В пробирки – эппендорфы объемом 1,5 мл вносили 100 мкл 20 mM трис-буфера, в котором суспендировали 1/4 петли объемом 10 мкл культуры микроорганизма рода *Klebsiella*, культивированной на агаре Мюллера-Хинтона.

6. В каждую опытную пробирку-эппендорф с культурой микроорганизма рода *Klebsiella*, а также в пробирку с отрицательным и положительным контролем (штамм *E. coli* ATCC 25922 и штамм *K. pneumoniae* ATCC ВАА-1705, имеющий гены резистентности к карбапенемам КРС) вносили раствор А с имипенемом-циластатином в концентрации 6 мг/мл. В пробирку с отрицательным контролем реагентов вносили только раствор А без имипенема-циластатина.

7. Пробирки – эппендорфы инкубировали при 37 °С до 1 часа. Оценку реакции проводили визуально через 20 и через 60 минут по изменению цвета раствора с красного на оранжево-желтый или желтый в случае наличия положительного контроля и карбапенем-продуцирующего штамма. В случае изменения цвета жидкости в отрицательных контролях (контроль реагентов и штамм *E. coli* ATCC 25922, не продуцирующий карбапенемаз) результаты не оценивали, эксперимент повторяли.

2.5 Генетические методы выявления продукции карбапенемаз и других бета-лактамаз у *Klebsiella species*

Для выявления продукции бета-лактамаз, включая карбапенемазы, молекулярно-генетическим методом проводили полимеразную цепную реакцию с последующим анализом последовательности нуклеотидов выявленного гена резистентности на секвенаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США). Для выявления генов резистентности в геноме бактерий методом мультиплексных ПЦР с последующим электрофорезом использовали смеси праймеров в соответствии с таблицей 3.

Таблица 3 – Праймеры, использованные в тест-системе для выявления карбапенемаз (Multiplex 1, 2) и примененные для исследования других бета-лактамаз (Multiplex 3,4)

Смесь праймеров	Праймеры	Выявляемые гены	Размер ампликона, пар оснований
Multiplex 1	GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC CGGAATGGCTCATCACGATC	NDM	621
	GCTTGATCGCCCTCGATT GATTTGCTCCGTGGCCGAAA	OXA-48 подобные	281
Multiplex 2	TTGACACTCCATTTACDG GATYGAGAATTAAGCCACYCT	IMP	139
	GATGGTGTTTGGTCGCATA CGAATGCGCAGCACCCAG	VIM	390
	CATTCAAGGGCTTTCTTGCTGC ACGACGGCATAGTCATTTGC	KPC	538

Продолжение таблицы 3

Смесь праймеров	Праймеры	Выявляемые гены	Размер ампликона, пар оснований
Multiplex 3	CATTTCCGTGTCGCCCTTATTC CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC	TEM	800
	AGCCGCTTGAGCAAATTAAC ATCCCGCAGATAAATCACCCAC	SHV	713
	GGCACCAGATTCAACTTTCAAG GACCCCAAGTTTCCTGTAAGTG	OXA-1, OXA-4, OXA-30	564
Multiplex 4	TTAGGAARTGTGCCGCTGYA CGATATCGTTGGTGGTRCCAT	CTX-M gr.1	688
	CGTTAACGGCACGATGAC CGATATCGTTGGTGGTRCCAT	CTX-M gr.2	404
	TCAAGCCTGCCGATCTGGT TGATTCTCGCCGCTGAAG	CTX-M gr.9	561

ДНК выделяли с помощью набора PrepMan Ultra (Applied Biosystems, США). Приготовление смеси для ПЦР проводили с использованием набора AmpliTaq Gold Master Mix (Applied Biosystems, США). Электрофорез проводили в мини-кювете (BioRad, США) в 1,8 %-ном агарозном геле с бромидом этидия в трис-боратном буфере при напряжении 100 В в течение 40 мин. Учёт и документирование результатов электрофоретического разделения ПЦР – продуктов проводили на приборе Molecular Imager Gel Doc XP System (BioRad, США) с соответствующим программным обеспечением. Типирование выявленных генов резистентности к карбапенемам и некоторых бета-лактамаз расширенного спектра у микроорганизмов рода *Klebsiella* проводили на основе анализа последовательности нуклеотидов ампликонов

методом секвенирования по Сэнгеру на аппарате ABI Prism 3130 (Applied biosystems, США).

2.6 Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 и Excel 2010. Для статистического анализа переменных использовали t-критерий Стьюдента. Для статистического анализа категориальных переменных применяли критерий Фишера χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Чувствительность методики или тест-системы определяли как отношение истинно положительных к сумме истинно положительных и ложно отрицательных результатов, специфичность – истинно отрицательных к сумме истинно отрицательных и ложно положительных данных. Прогностическую ценность положительного или отрицательного результата рассчитывали как отношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложно положительных или отношение истинно отрицательных к сумме истинно отрицательных и ложно отрицательных величин соответственно. Эффективность метода определяли как отношение суммы истинно положительных и истинно отрицательных данных к сумме всех полученных результатов тестирования.

ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ РОДА *KLEBSIELLA* В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

3.1 Пневмонии, обусловленные *Klebsiella species*

В период проведения первого этапа исследования установили, что *Klebsiella* spp. были этиологическими агентами у 612 (41,5%) из 1 473 последовательных больных с нозокомиальными пневмониями различной этиологии в возрасте 18-99 лет (средний возраст $60,0 \pm 0,4$ года), находившихся на стационарном лечении в многопрофильном медицинском центре в Санкт-Петербурге в течение 6-летнего периода наблюдений. Клебсиеллезные пневмонии наиболее часто были обусловлены видом *K. pneumoniae*: его выделили у 567 (92,6%) пациентов, в соответствии с рисунком 1.

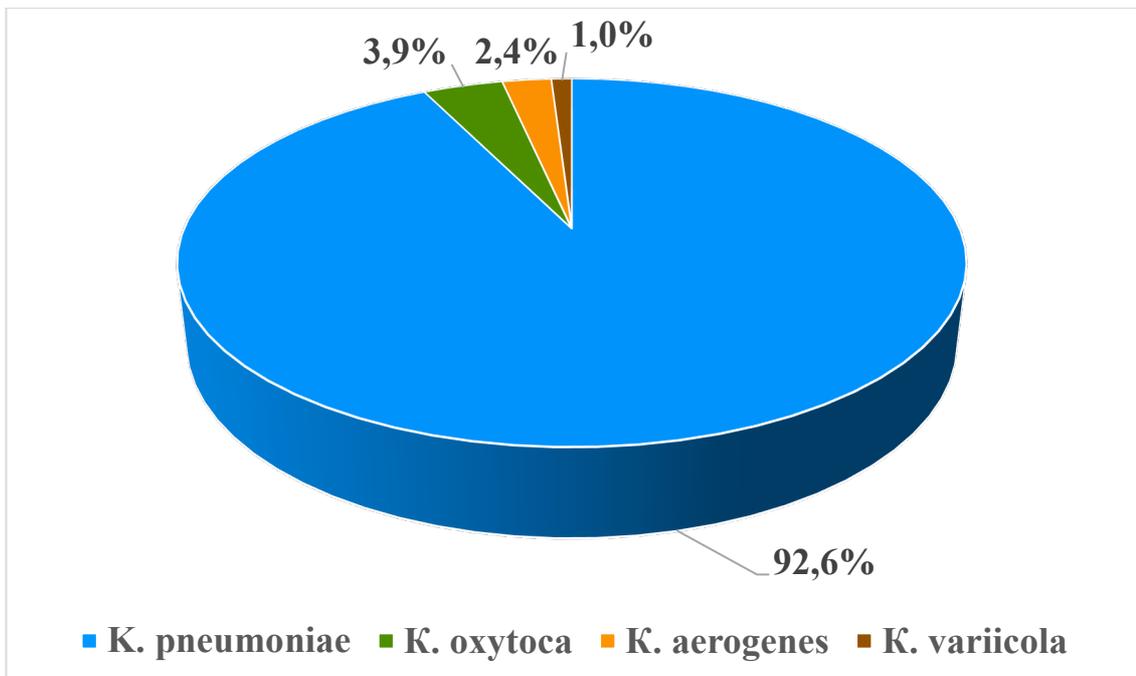


Рисунок 1 – Этиологические агенты
нозокомиальных клебсиеллезных пневмоний

Второй по частоте была пневмония, вызванная *K. oxytoca*, которую диагностировали у 24 (3,9%) больных. Другие виды *Klebsiella* spp. (*K. aerogenes* и *K. variicola*) обусловили развитие госпитальных пневмоний у меньшего числа пациентов – 15 (2,4%) и 6 (1,0%) больных соответственно.

Провели мониторинг распространенности нозокомиальных пневмоний, этиологическими агентами которых были микроорганизмы рода *Klebsiella*. Пневмонии в 2014 году были обусловлены микроорганизмами рода *Klebsiella* у 52 (31,1%) больных, в соответствии с рисунком 2.

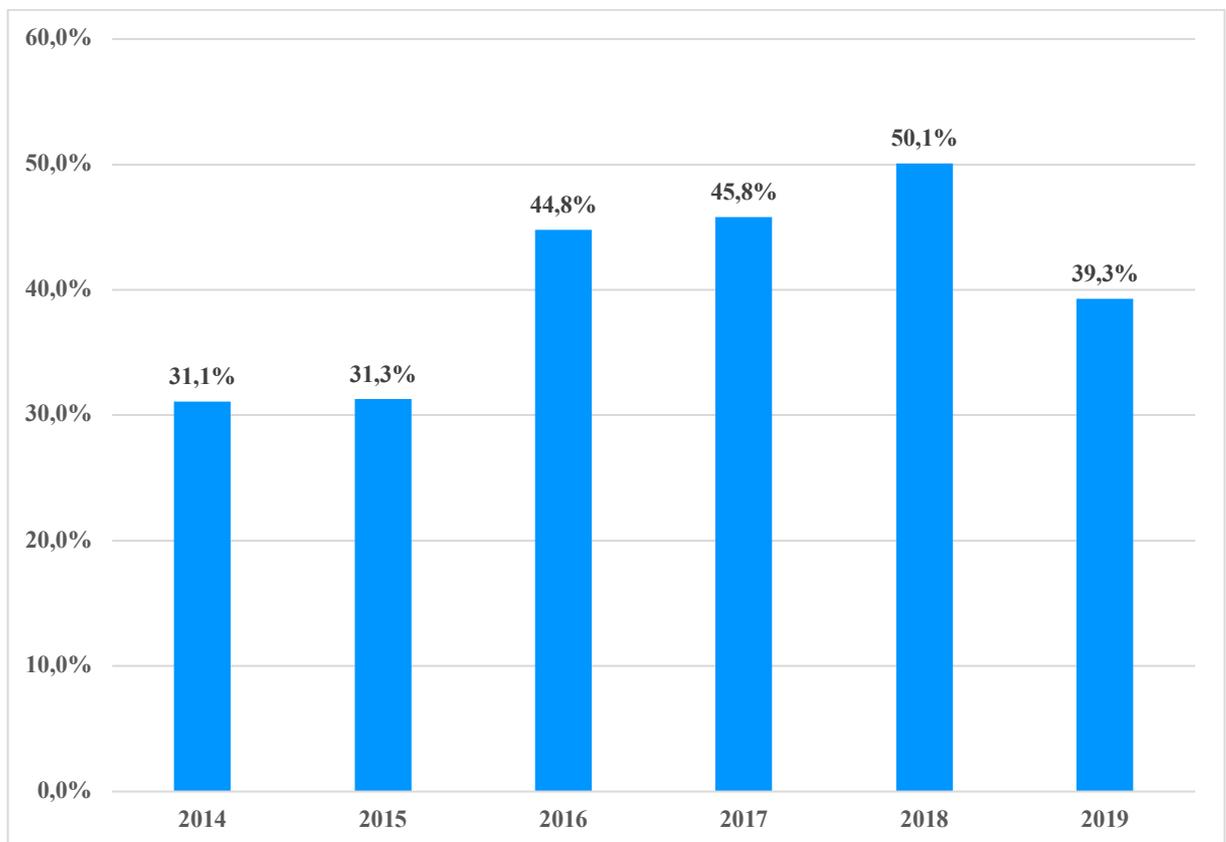


Рисунок 2 – Распространенность нозокомиальных клебсиеллезных пневмоний

K. pneumoniae была этиологическим агентом пневмонии у 47 (90,4%) больных, *K. oxytoca* обусловила развитие пневмонии у 3 (5,8%), *K. aerogenes* – у 2 (3,9%) пациентов согласно рисунку 3.

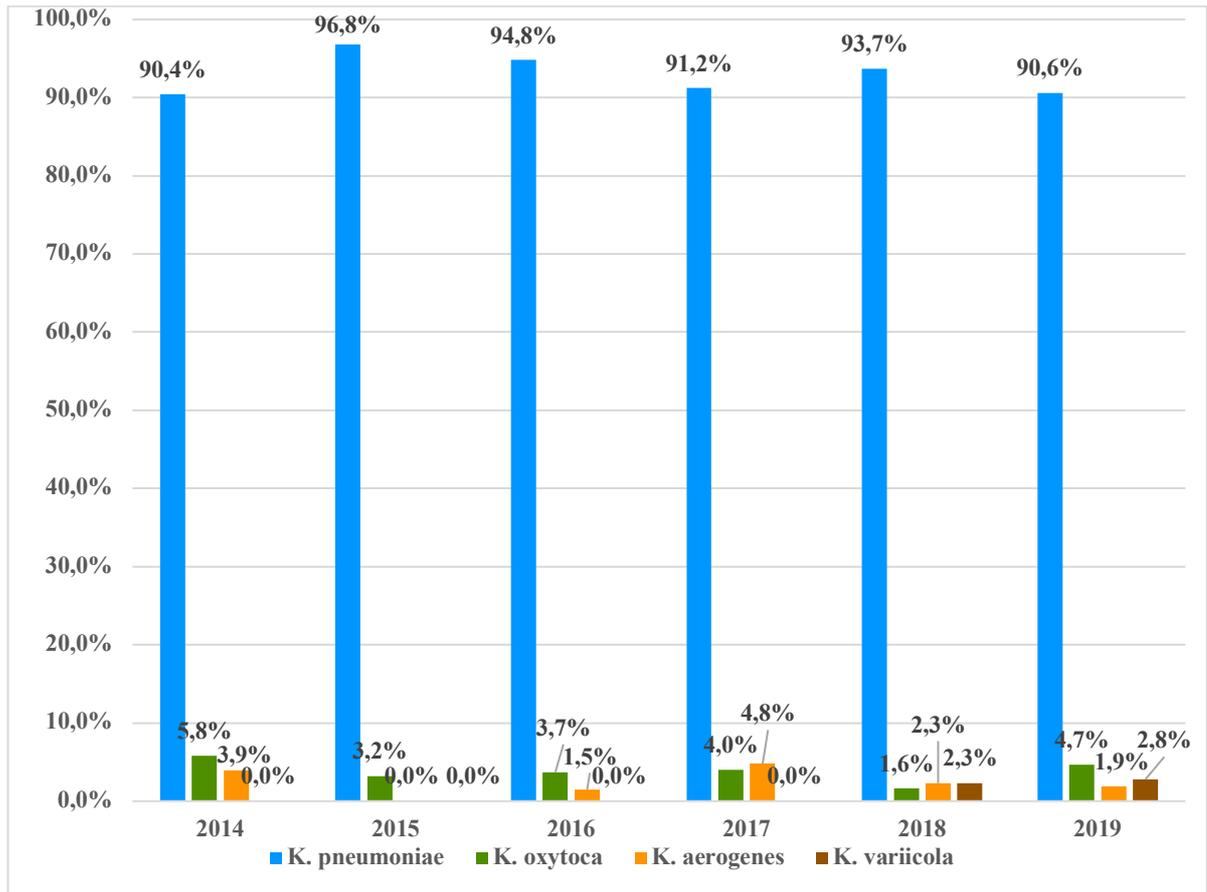


Рисунок 3 – Этиологические агенты нозокомиальных клебсиеллезных пневмоний

Пневмония в 2015 году у 63 (31,3%) больных была вызвана микроорганизмами рода *Klebsiella*: *K. pneumoniae* была возбудителем госпитальной пневмонии у 61 (96,8%) пациентов, *K. oxytoca* у 2 (3,2%) пациентов.

В 2016 году пневмония была обусловлена микроорганизмами рода *Klebsiella* у 135 (44,8%) больных. *K. pneumoniae* была этиологическим агентом госпитальной пневмонии у 128 (94,8%) больных, *K. oxytoca* обусловила развитие пневмонии у 5 (3,7%) пациентов, *K. aerogenes* – у 2 (1,5%) пациентов.

Нозокомиальная пневмония в 2017 году была вызвана микроорганизмами рода *Klebsiella* у 125 (45,8%) больных. *K. pneumoniae* была этиологическим агентом пневмонии у 114 (91,2%) больных, *K. oxytoca* у 5 (4,0%), *K. aerogenes* – у 6 (4,8%) пациентов.

Госпитальная пневмония была обусловлена микроорганизмами рода *Klebsiella* в 2018 году у 131 (50,1%) больного. *K. pneumoniae* была этиологическим агентом внутрибольничной пневмонии у 121 (92,4%), *K. oxytoca* у 4 (3,1%), *K. aerogenes* – у 3 (2,3%), *K. variicola* – у 3 (2,3%) пациентов.

Нозокомиальная пневмония была обусловлена микроорганизмами рода *Klebsiella* у 106 (39,3%) больных в 2019 году. *K. pneumoniae* была возбудителем внутрибольничной пневмонии у 96 (90,6%) больных, *K. oxytoca* у 5 (4,7%) пациентов, *K. aerogenes* – у 2 (1,9%), *K. variicola* – у 3 (2,8%) пациентов.

3.2 Бактериемия и сепсис, обусловленные микроорганизмами рода *Klebsiella*

В период проведения первого этапа исследования микроорганизмы рода *Klebsiella* были этиологическими агентами бактериемии и сепсиса у 486 (19,5%) из 2 481 пациента в возрасте 18-97 лет (средний возраст $53,9 \pm 0,3$ года), у которых диагностировали эти тяжелые осложнения. Ведущим патогеном, обусловившим развитие подавляющего большинства случаев, был вид *K. pneumoniae*: его выделили из крови у 459 (94,4%) пациентов, в соответствии с рисунком 4.

Вторым по частоте возбудителем, вызывавшим бактериемию и сепсис, являлась *K. oxytoca*, которую диагностировали у 18 (3,7%) больных. Другие виды *Klebsiella* spp. (*K. aerogenes* и *K. variicola*) обусловили развитие бактериемии и сепсиса у меньшего числа пациентов – 5 (1,0%) и 4 (0,8%) больных соответственно.

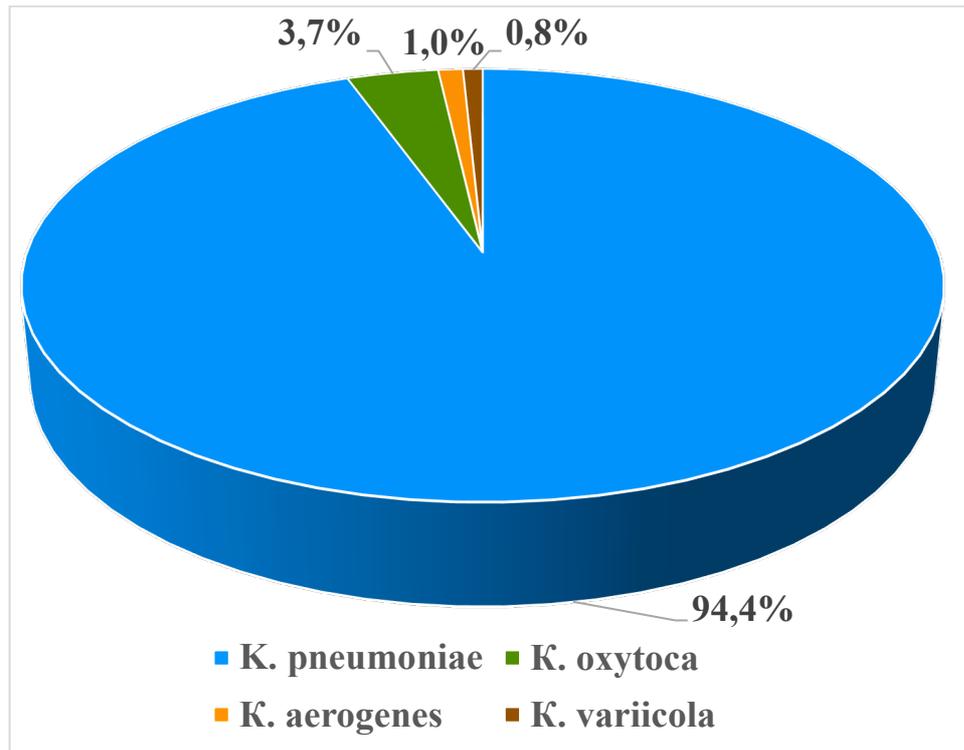


Рисунок 4 – Возбудители клебсиеллезных бактериемии и сепсиса у стационарных пациентов

Провели мониторинг частоты клебсиеллезных бактериемии и сепсиса у стационарных больных, обусловленных различными *Klebsiella* spp. в 2014-2019 годах. Бактериemia и сепсис в 2014 году были обусловлены микроорганизмами рода *Klebsiella* у 34 (13,5%) больных с этими осложнениями, в соответствии с рисунком 5.

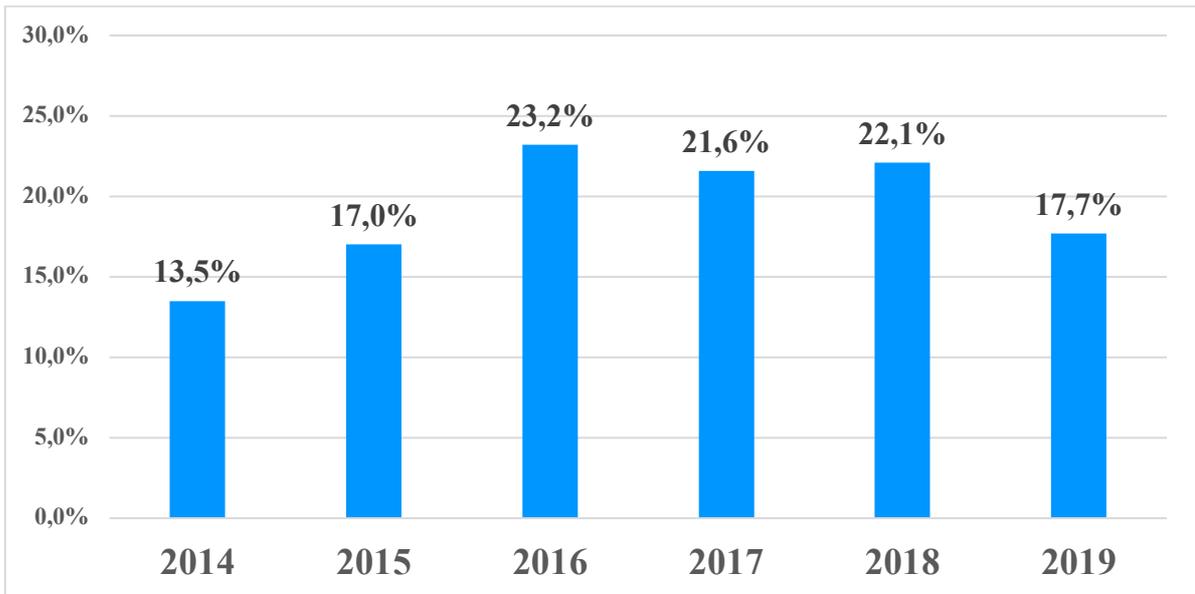


Рисунок 5 – Мониторинг распространенности клебсиеллезных бактериемии и сепсиса у стационарных больных

K. pneumoniae была этиологическим агентом бактериемии и сепсиса у 32 (94,1%) больных, *K. oxytoca* обусловила развитие бактериемии и сепсиса у 1 (2,9%), *K. aerogenes* – у 1 (2,9%) пациента, в соответствии с рисунком 6.

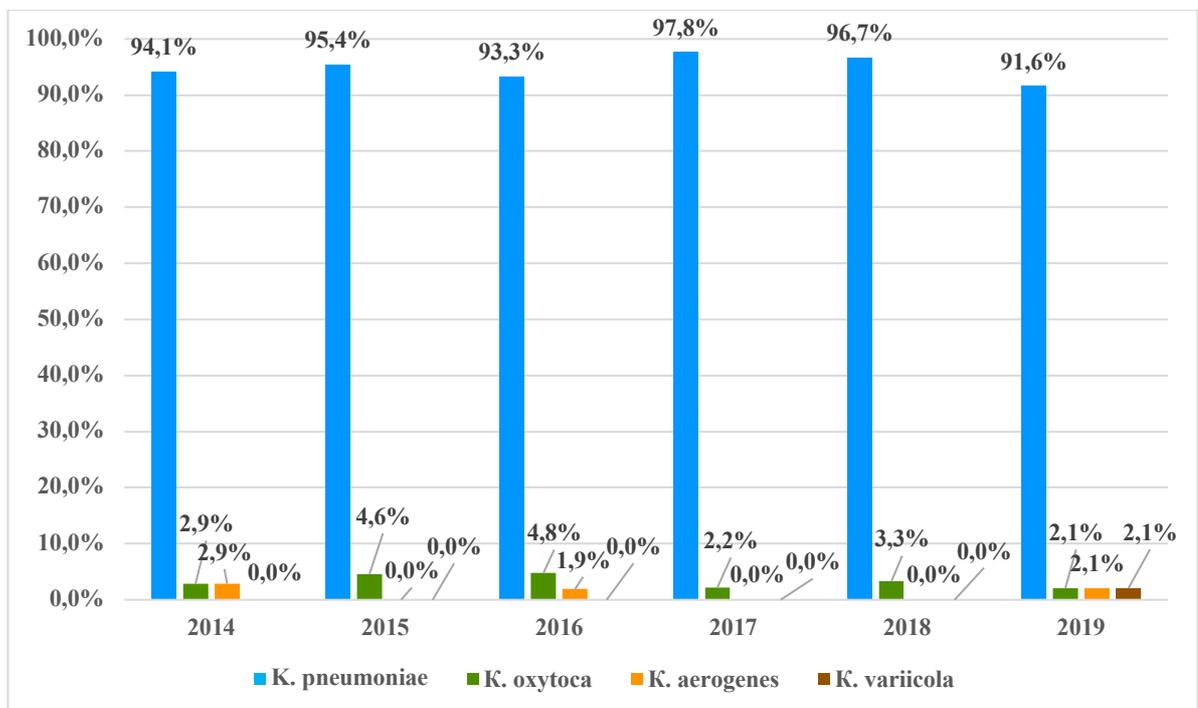


Рисунок 6 – Виды клебсиелл, обусловивших развитие бактериемии и сепсиса у стационарных пациентов

Бактериемия и сепсис были обусловлены микроорганизмами рода *Klebsiella* в 2015 году у 65 (17,0%) больных. *K. pneumoniae* была этиологическим агентом бактериемии и сепсиса у 62 (95,4%) больных, *K. oxytoca* у 3 (4,6%) пациентов.

Бактериемия и сепсис были обусловлены микроорганизмами рода *Klebsiella* у 104 (23,2%) больных в 2016 году. *K. pneumoniae* была возбудителем бактериемии и сепсиса у 97 (93,3%) больных, *K. oxytoca* у 5 (4,8%) пациентов, *K. aerogenes* – у 2 (1,9%) пациентов.

Бактериемия и сепсис в 2017 году были вызваны микроорганизмами рода *Klebsiella* у 90 (21,6%) больных. *K. pneumoniae* была этиологическим агентом бактериемии и сепсиса у 88 (97,8%) больных, *K. oxytoca* обусловила развитие бактериемии и сепсиса у 2 (2,2%) пациентов.

Бактериемия и сепсис были обусловлены микроорганизмами рода *Klebsiella* у 98 (22,1%) больных в 2018 году. *K. pneumoniae* была возбудителем у 93 (94,9%), *K. oxytoca* обусловила развитие бактериемии и сепсиса у 5 (5,1%) пациентов.

В 2019 году бактериемия и сепсис были обусловлены микроорганизмами рода *Klebsiella* у 95 (17,7%) больных. *K. pneumoniae* была этиологическим агентом бактериемии и сепсиса у 87 (91,6%) больных, *K. oxytoca* обусловила развитие бактериемии и сепсиса у 2 (2,1%) пациентов, *K. aerogenes* – у 2 (2,1%), *K. variicola* – у 4 (4,2%) пациентов.

3.3 Обсуждение

Наиболее тяжелыми клебсиеллезными осложнениями в клинике внутренних болезней являются пневмония, бактериемия и сепсис [136, 282, 323, 335]. Эти инфекции оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье пациентов, часто приводят к ухудшению общего состояния больных

и могут являться причиной летального исхода. Они сопровождаются увеличением затрат на лечение пациентов терапевтического профиля: повышением затрат на медикаменты, увеличением койко-дня – т.е. приводят к существенным финансовым потерям системы здравоохранения [161, 121, 131, 196, 259, 278, 306, 308, 313].

Значение *Klebsiella* spp. как возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций оценили в 2014-2019 годах в многопрофильном медицинском центре, госпитализирующем пациентов из различных регионов Российской Федерации, т.е. в период, предшествовавший пандемии КОВИД-19, которая началась в марте 2020 года, когда изменились показания к госпитализации, профильный состав отделений, характеристики осложнений микробного генеза, что сделало невозможным продолжение сравнительного анализа клинических и лабораторных показателей, этиологии осложнений и антимикробной резистентности возбудителей. Показали значительную роль микроорганизмов рода *Klebsiella*, которые были возбудителями внутрибольничной пневмонии у 612 (41,5%), бактериемии и сепсиса у 486 (19,5%) пациентов. Выявили абсолютное преобладание *K. pneumoniae*: этот вид был этиологическим агентом клебсиеллезных госпитальных пневмоний у 566 (92,9%), бактериемии и сепсиса – у 454 (94,8%) больных. В этот же период наблюдения другие *Klebsiella* spp. вызвали незначительное количество осложнений соответствующих локализаций – они были этиологическими агентами у 7,1% пациентов с клебсиеллезными нозокомиальными пневмониями и 5,2% пациентов с клебсиеллезными бактериемией и сепсисом. Это соотношение оставалось практически неизменным на протяжении всего периода наблюдений. Наши данные соответствуют общемировым тенденциям [247, 280, 307]. Как известно, *K. pneumoniae* обладает большим количеством факторов вирулентности по сравнению с другими клебсиеллами, в первую очередь полисахаридной капсулой, которая препятствует эффективному действию факторов врожденного и приобретенного иммунитета [45, 52]. Кроме того, этот

микроорганизм благодаря высокой способности к образованию биопленок способен в течение длительного времени персистировать в больничной среде, обеспечивая формирование госпитальных штаммов [11, 18, 54]. За *K. pneumoniae* установлен эпидемиологический надзор практически во всех странах мира, Всемирная Организация Здравоохранения в качестве приоритетной задачи сформулировала создание новых препаратов, направленных против подобных возбудителей [65, 82, 174, 303]. Наши данные демонстрируют важную роль *Klebsiella* spp. в развитии тяжелых госпитальных инфекций – пневмонии, бактериемии и сепсиса, а также демонстрируют ведущее значение вида *K. pneumoniae*, что коррелирует с общемировой практикой [280, 307, 247]. Полученные нами данные основаны на наблюдении за последовательными случаями нозокомиальных пневмонии, бактериемии и сепсиса в течение длительного периода (6 лет) в одном стационаре, который аккумулирует пациентов из различных регионов Российской Федерации, применении современных методов видовой идентификации патогенов – MALDI-TOF масс-спектрометрии, которая обеспечивает валидные данные при этиологической диагностике госпитальных инфекций [7]. Оценка этиологии госпитальных инфекций, обусловленных микроорганизмами рода *Klebsiella*, в Российской Федерации часто ограничиваются сведениями, полученными при использовании классических морфо-физиологических и биохимических характеристик микроорганизмов, как основы видовой идентификации, что не может предоставить объективные данные о значении различных видов *Klebsiella* spp. В последние годы была предпринята успешная попытка оценки распространенности различных микроорганизмов в стационарах и создана карта, которая охватывает значительное количество стационаров, с валидной идентификацией патогенов [2]. Это позволило в режиме реального времени получать сведения о распространенности возбудителей в стационарах различных регионов и их антимикробной резистентностью. Однако, оценка микробного пейзажа проводилась на ограниченном числе штаммов,

выделенных из каждого стационара: как правило, количество штаммов не превышало 120 последовательных штаммов разнообразных микроорганизмов в год, что не позволяет учесть все количественные показатели в связи с возможными вариациями частоты встречаемости отдельных микроорганизмов на протяжении календарного года, в течение которого возможны значительные изменения микробного пейзажа и, соответственно, этиологии внутрибольничной пневмонии, бактериемии и сепсиса.

Таким образом, наши данные по этиологии тяжелых клебсиеллезных осложнений у пациентов многопрофильного медицинского центра, полученные на основе анализа последовательных случаев пневмонии, бактериемии и сепсиса на протяжении шестилетнего наблюдения с применением метода MALDI-TOF масс-спектрометрии, показали важную роль *Klebsiella* spp., при абсолютном преобладании вида *K. pneumoniae*, в их развитии.

ГЛАВА 4. ПРОБЛЕМА ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

4.1 Распространенность тяжелых осложнений, обусловленных резистентной к бета-лактамам *K. pneumoniae*

4.1.1 Распространенность нозокомиальных пневмоний, вызванных резистентной к бета-лактамам *K. pneumoniae*

Нами было обследовано 567 пациентов с доказанной клинически и рентгенологически внутрибольничной пневмонией, которая была обусловлена *K. pneumoniae*. Для решения поставленных задач был проведен мониторинг резистентности возбудителя к различным бета-лактамным антибиотикам у пациентов с внутрибольничными пневмониями, обусловленных *K. pneumoniae*, в 2014-2019 годах. В 2014 году пневмонии были вызваны резистентной к ампициллину *K. pneumoniae* у 45 (95,7%) пациентов, у 58 (95,1%) в 2015 году, у 128 (100,0%) в 2016 году, у 112 (98,2%) в 2017 году, у 119 (98,3%) в 2018 году, у 92 (95,8%) больных в 2019 году, в соответствии с рисунком 7.

Резистентность к пиперациллину выявили у *K. pneumoniae*, обусловившей пневмонию у 42 (89,4%) пациентов в 2014 году, 57 (93,4%) в 2015 году, 125 (97,7%) в 2016 году, 111 (97,4%) в 2017 году, 113 (93,4%) в 2018 году, 88 (91,7%) в 2019 году. Резистентные к амоксиклаву *K. pneumoniae* обусловили пневмонию у 32 (68,1%) больных в 2014 году, 49 (80,3%) в 2015 году, 120 (93,8%) в 2016 году, 95 (83,3%) в 2017 году, 105 (86,8%) в 2018 году, 83 (86,5%) в 2019 году.

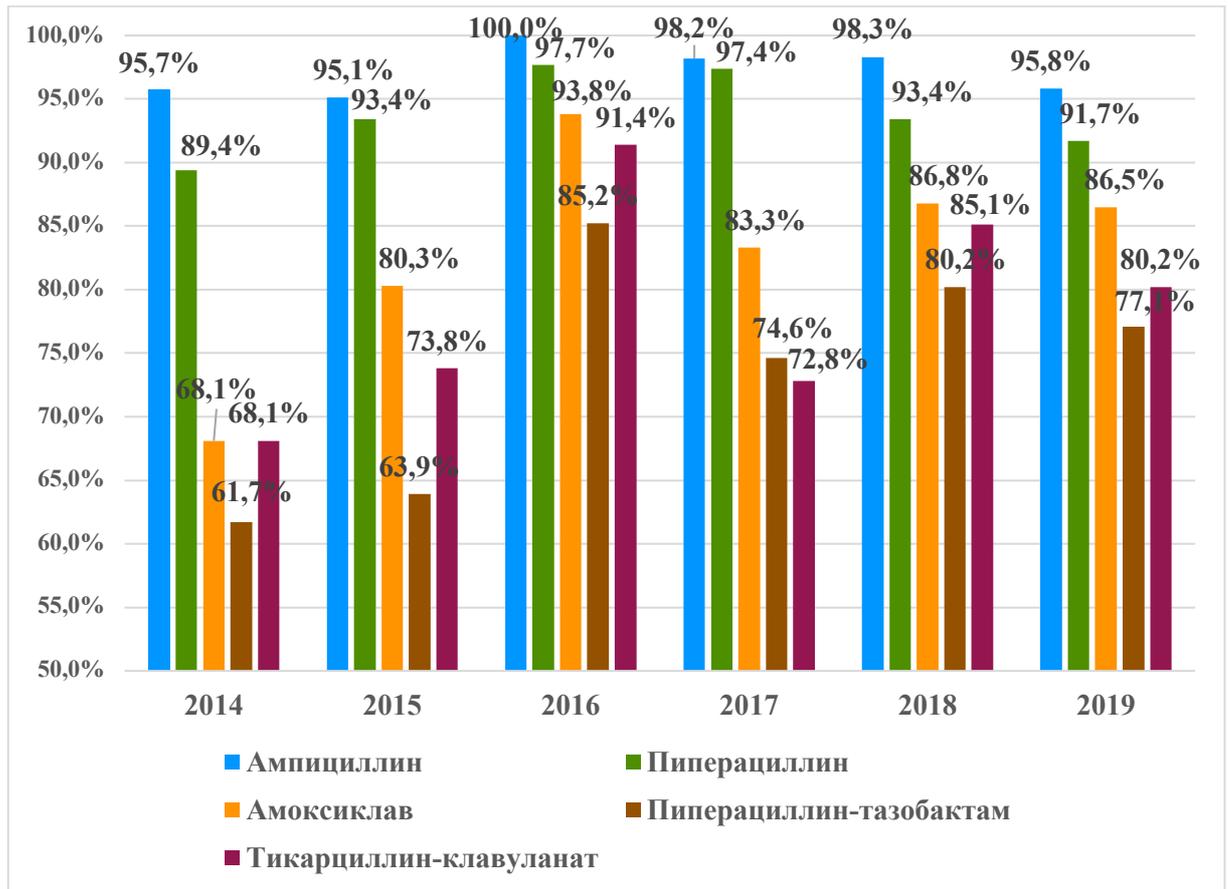


Рисунок 7 – Частота резистентности возбудителя к пенициллинам у больных с нозокомиальными пневмониями, обусловленными *K. pneumoniae*

K. pneumoniae, устойчивая к пиперациллину-тазобактаму, была этиологическим агентом пневмонии у 29 (61,7%) пациентов в 2014 году, 39 (63,9%) в 2015 году, 109 (85,2%) в 2016 году, 85 (74,6%) в 2017 году, 97 (80,2%) в 2018 году и 74 (77,1%) в 2019 году. В 2014 году резистентная к тикарциллину-клавуланату *K. pneumoniae* была этиологическим агентом пневмонии у 32 (68,1%) пациентов, в 2015 – у 45 (73,8%), в 2016 – у 117 (91,4%), в 2017 – у 83 (72,8%), в 2018 – у 103 (85,1%), в 2019 – у 77 (80,2%) больных.

В 2014 году пневмонии были вызваны резистентной к цефтазидиму *K. pneumoniae* у 27 (57,4%), в 2015 году – у 41 (67,2%), в 2016 году – у 85 (66,4%), в 2017 году – у 82 (71,9%), в 2018 году – у 98 (81,0%), в 2019 году – у 78 (81,3%) пациентов, в соответствии с рисунком 8.

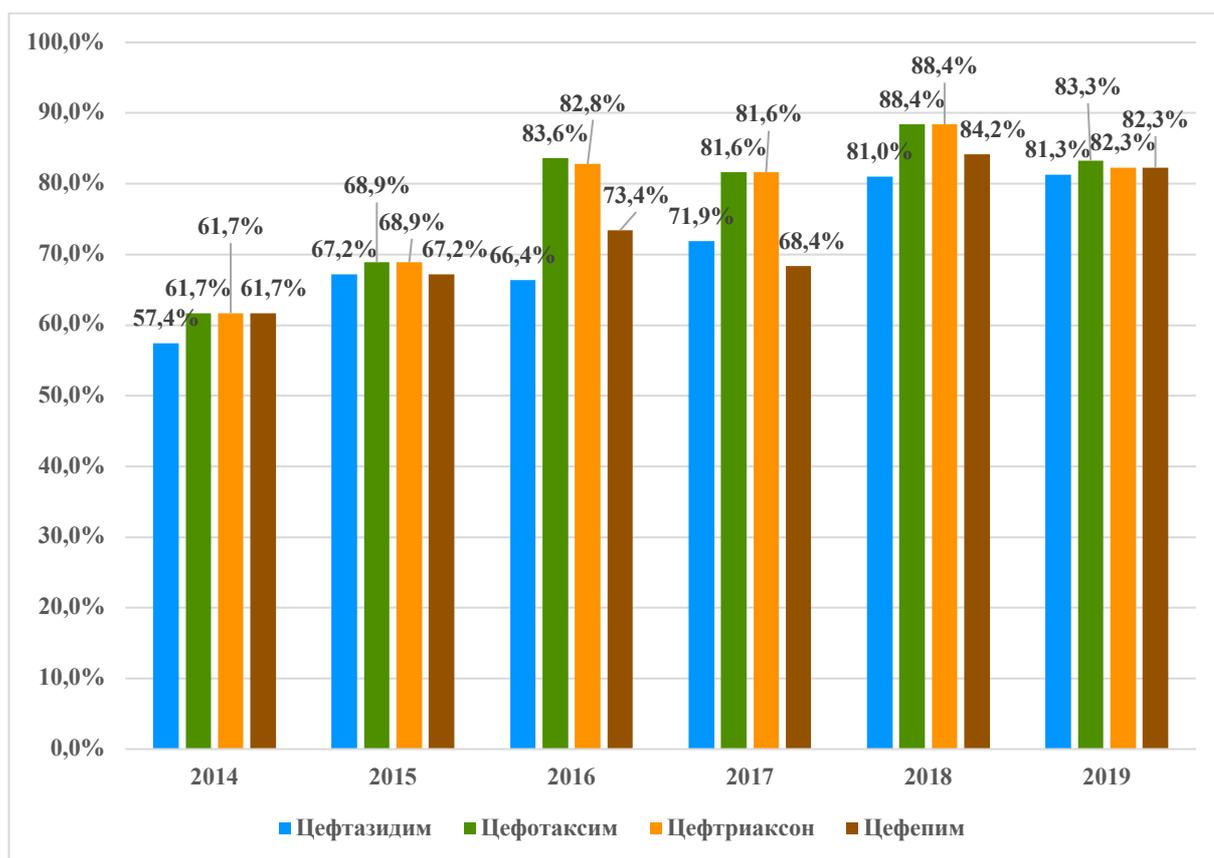


Рисунок 8 – Частота резистентности возбудителя к цефалоспорином у пациентов с нозокомиальными пневмониями, обусловленных *K. pneumoniae*

Пневмонии, обусловленные резистентной к цефотаксиму *K. pneumoniae* были выявлены у 29 (61,7%) пациентов в 2014 году, 42 (68,9%) в 2015 году, 107 (83,6%) в 2016 году, 93 (81,6%) в 2017 году, 107 (88,4%) в 2018 году, 80 (83,3%) в 2019 году. Пневмонии, вызванные устойчивой к цефтриаксону *K. pneumoniae*, были диагностированы в 2014 году у 29 (61,7%), в 2015 году у 42 (68,9%), в 2016 году у 106 (82,8%), в 2017 году у 93 (81,6%), в 2018 году у 107 (88,4%), в 2019 году у 79 (82,3%). Пневмонии, обусловленные *K. pneumoniae*, устойчивой к цефепиму, выявили у 29 (61,7%) больных в 2014 году, 41 (67,2%) в 2015 году, 94 (73,4%) в 2016 году, 78 (68,4%) в 2017 году, 101 (84,2%) в 2018 году, 79 (82,3%) в 2019 году (рисунок 8).

K. pneumoniae была устойчива к азтреонаму в 30 (63,8%) случаях вызванных этим возбудителем пневмоний в 2014 году, 44 (72,1%) в 2015 году, 90 (70,3%) в 2016 году, 71 (62,3%) в 2017 году, 63 (52,1%) в 2018 году, 74 (77,1%) в 2019 году, в соответствии с рисунком 9.

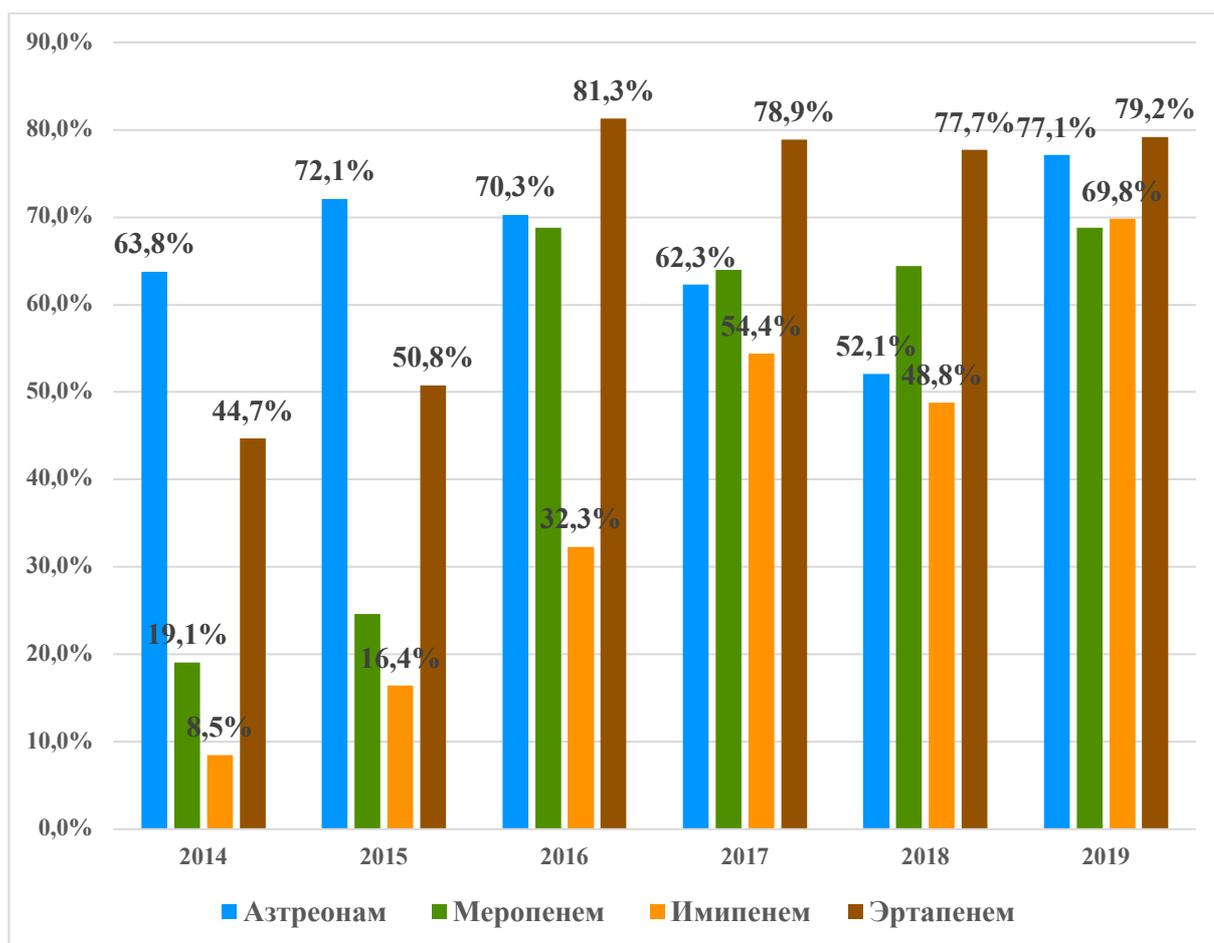


Рисунок 9 – Частота резистентности возбудителя к карбапенемам и монобактамам при нозокомиальных пневмониях, обусловленных *K. pneumoniae*

Госпитальные пневмонии у пациентов были вызваны устойчивыми к меропенему микроорганизмами вида *K. pneumoniae* в 9 (19,1%) случаях в 2014 году, 15 (24,6%) в 2015 году, 88 (68,8%) в 2016 году, 73 (64,0%) в 2017 году, 78 (64,4%) в 2018 году, 66 (68,8%) в 2019 году. Возбудители нозокомиальных пневмоний вида *K. pneumoniae* были резистентны к имипенему в 4 (8,5%) случаях в 2014 году, 10 (16,4%) в 2015 году, 41 (32,3%) в 2016 г., 62 (54,4%) в 2017 г., 59 (48,8%) в 2018 г., 67 (69,8%) в 2019 году. Пневмонии, обусловленные резистентной к эртапенему *K. pneumoniae*, диагностировали в 2014 году у 21 (44,7%) больных, 31 (50,8%) в 2015 году, 104 (81,3%) в 2016 году, 90 (78,9%) в 2017 году, 94 (77,7%) в 2018 году, 76 (79,2%) в 2019 году.

Таким образом, нозокомиальные пневмонии диагностированные у 567 пациентов, были обусловлена *K. pneumoniae*. Возбудитель был резистентен к ампициллину у 554 (97,7%) пациентов, к пиперациллину у 536 (94,5%), к амоксиклаву у 484 (85,4%), к тикарциллину-клавуланату у 457 (80,6%), к пиперациллину-тазобактаму у 433 (76,4%), к цефтазидиму – у 411 (72,5%), к цефотаксиму – у 458 (80,8%), к цефтриаксону у 456 (80,4%), к цефепиму у 422 (74,4%), к меропенему у 329 (58,0%), к имипенему у 243 (42,9%), к эртапенему у 416 (73,4%), к азтреонаму у 372 (65,6%) больных, в соответствии с рисунком 10.

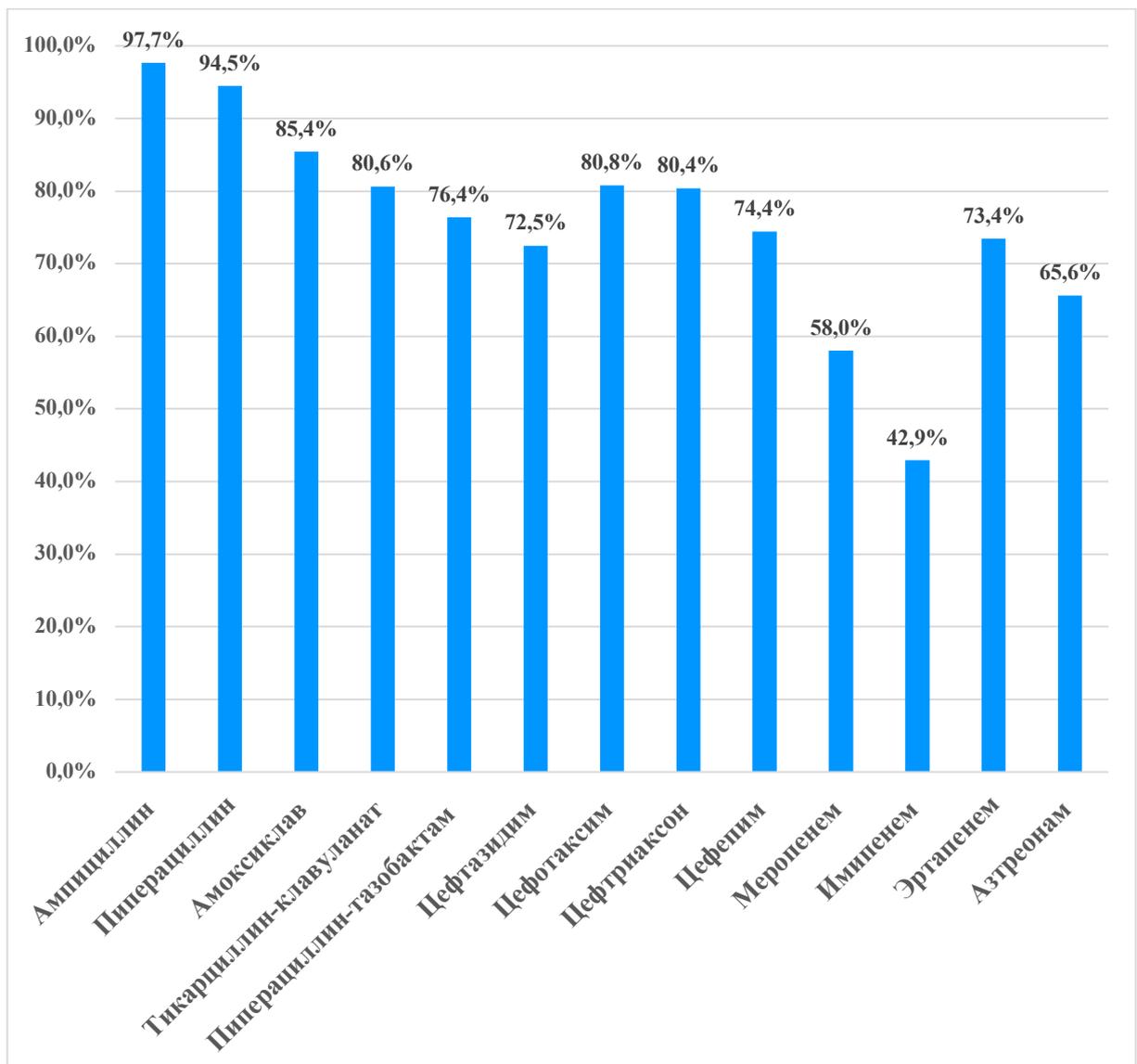


Рисунок 10 – Частота резистентности возбудителя к бета-лактамым антибиотикам при нозокомиальных пневмониях, вызванных *K. pneumoniae*

4.1.2 Распространенность бактериемии и сепсиса, вызванных резистентной к бета-лактамам *K. pneumoniae*

Бактериемию и сепсис, этиологическим агентом которого была *K. pneumoniae*, выявили у 459 госпитализированных в многопрофильный медицинский центр пациентов. Нами был проведен мониторинг распространенности бактериемии и сепсиса, обусловленных устойчивой к различным бета-лактамным антибиотикам *K. pneumoniae*. Бактериемия и сепсис были обусловлены *K. pneumoniae*, резистентной к ампициллину у 31 (96,9%) пациента в 2014 году, 60 (96,7%) в 2015 году, 94 (96,6%) в 2016 году, 85 (96,6%) в 2017 году, 92 (98,9%) в 2018 году и 84 (96,6%) больных в 2019 году, в соответствии с рисунком 11.

Бактериемия и сепсис, обусловленные устойчивой к пиперациллину *K. pneumoniae*, были диагностированы у 29 (90,6%) больных в 2014 году, 59 (95,2%) в 2015 году, 94 (96,9%) в 2016 году, 83 (94,3%) в 2017 году, 88 (94,6%) в 2018 году, 82 (93,2%) в 2019 году. Бактериемия и сепсис, вызванные устойчивой к амоксиклаву *K. pneumoniae*, выявили у 25 (78,1%) пациентов в 2014 году, 58 (89,2%) в 2015 году, 92 (94,8%) в 2016 году, 76 (86,4%) в 2017 году, 81 (87,1%) в 2018 году, 82 (94,3%) в 2019 году. Бактериемия и сепсис были обусловлены резистентной к тикарциллину-клавуланату *K. pneumoniae* у 24 (75,0%) больных в 2014 году, 55 (88,7%) в 2015 году, 89 (91,8%) в 2016 году, 73 (83,1%) в 2017 году, 75 (80,6%) в 2018 году и 74 (83,2%) пациентов в 2019 году. Бактериемия и сепсис были обусловлены резистентной к пиперациллину-тазобактаму *K. pneumoniae* у 22 (68,8%) пациентов в 2014 году, 48 (77,4%) в 2015 году, 84 (86,6%) в 2016 году, 74 (84,5%) в 2017 году, 70 (75,3%) в 2018 году, 66 (75,9%) в 2019 году.

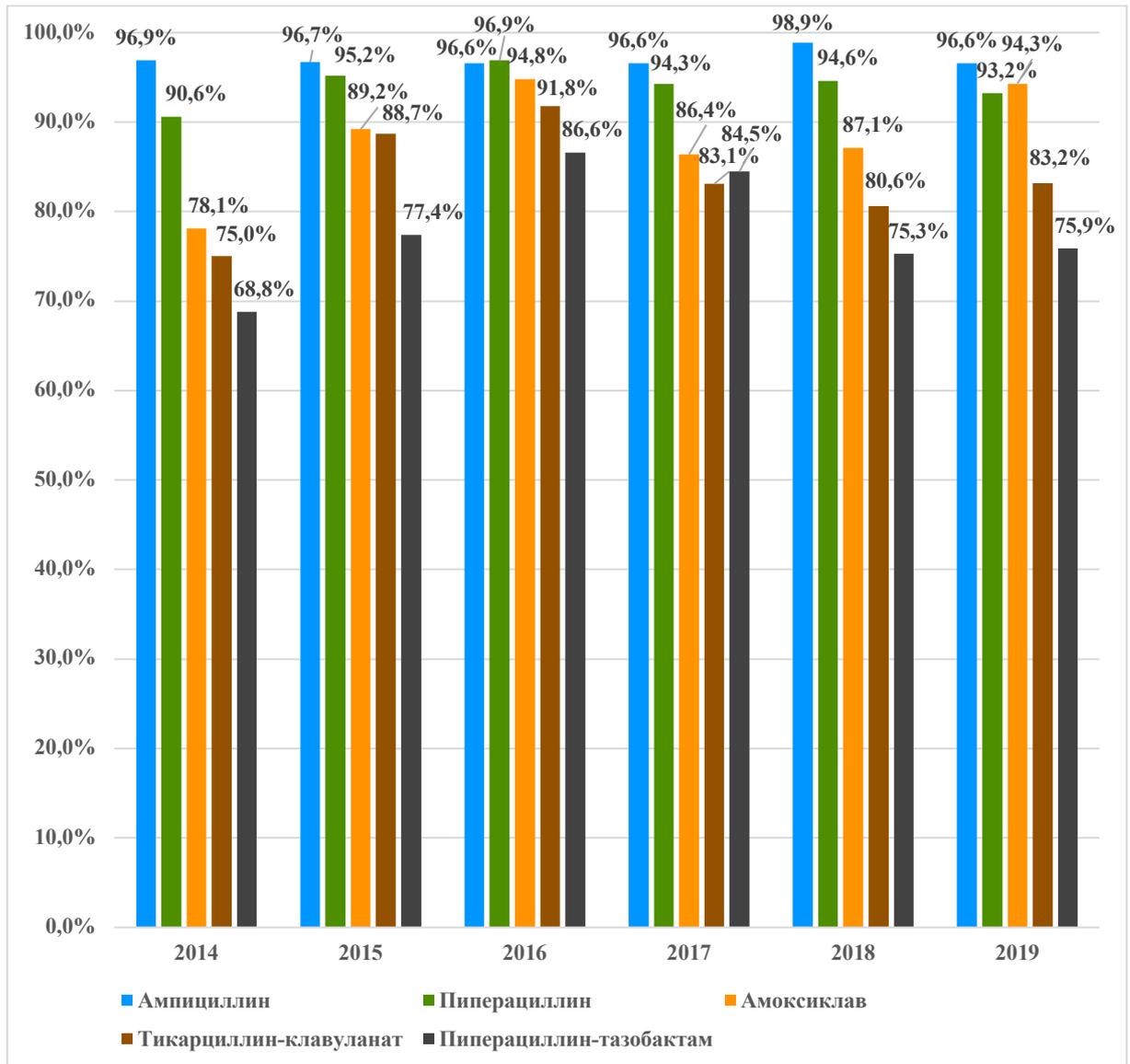


Рисунок 11 – Мониторинг резистентности возбудителя к пеницилинам у больных с бактериемией и сепсисом, обусловленным *K. pneumoniae*

Среди пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванными *K. pneumoniae* в 2014 году, резистентность этиологического агента к цефтазидиму выявили у 21 (65,6%) больного, в 2015 году у 54 (87,1%), в 2016 году у 69 (71,1%), в 2017 году у 68 (77,3%), в 2018 году у 80 (86,0%), в 2019 году у 78 (89,7%) больных, в соответствии с рисунком 12.

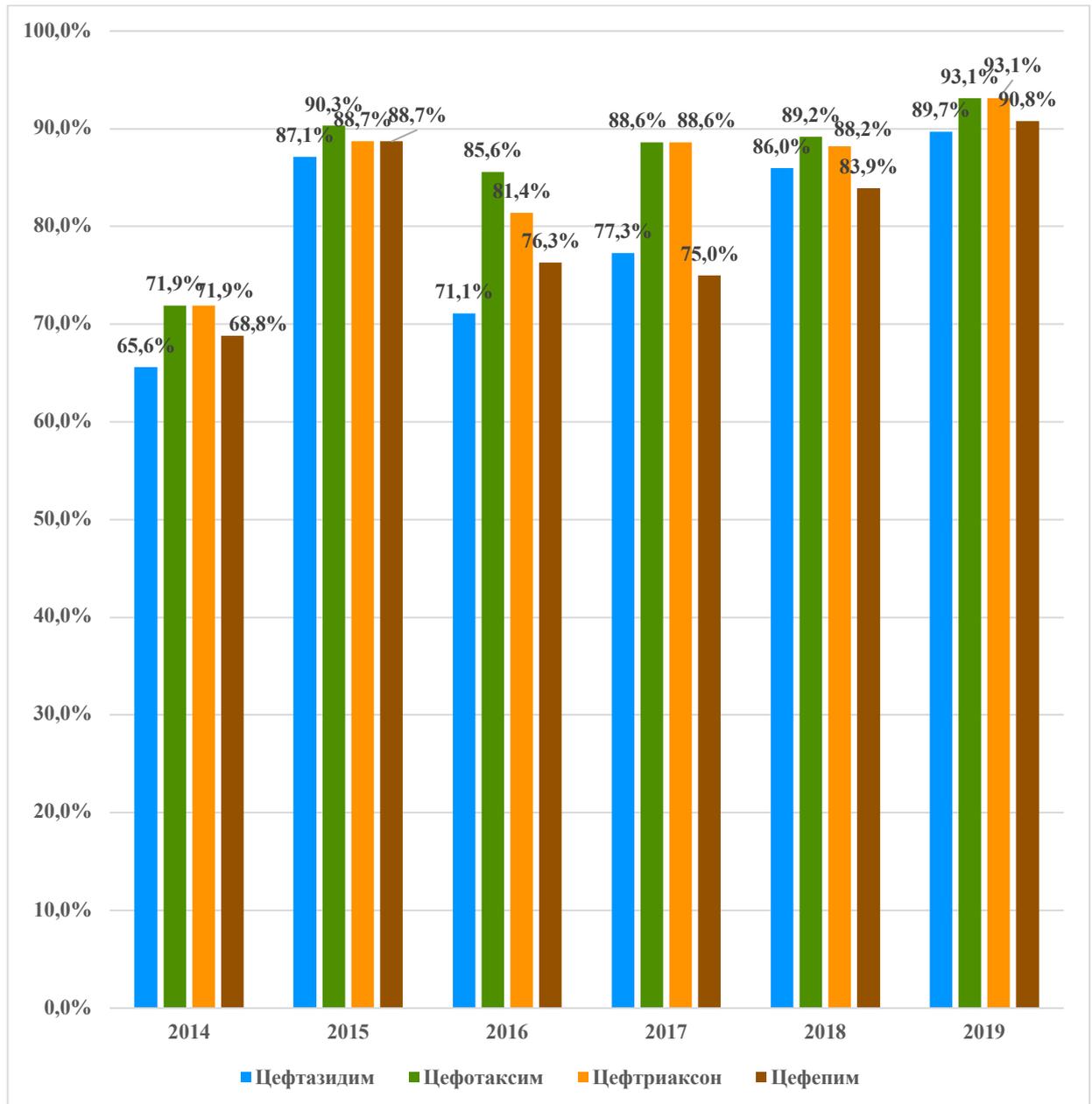


Рисунок 12 – Мониторинг резистентности возбудителя к цефалоспоринам при бактериемии и сепсисе, обусловленных *K. pneumoniae*

Бактериемия и сепсис, обусловленные *K. pneumoniae*, устойчивой к цефотаксиму, были у 23 (71,9%) пациентов в 2014 году, 56 (90,3%) в 2015 году, 83 (85,6%) в 2016 году, 78 (88,6%) в 2017 году, 83 (89,2%) в 2018 году, 81 (93,1%) в 2019 году. Устойчивость к цефтриаксону у *K. pneumoniae* – возбудителя бактериемии и сепсиса зафиксировали у 23 (71,9%) пациентов в 2014 году, 55 (88,7%) в 2015 году, 79 (81,4%) в 2016 году, 78 (88,6%) в 2017 году, 82 (88,2%) в 2018 году и 81 (93,1%)

в 2019 году. Среди пациентов с бактериемией и сепсисом, обусловленных *K. pneumoniae*, возбудители были резистентны к цефепиму у 22 (68,8%) больных в 2014 году, 55 (88,7%) в 2015 году, 74 (76,3%) в 2016 году, 66 (75,0%) в 2017 году, 78 (83,9%) в 2018 году и 79 (90,8%) пациентов в 2019 году.

Возбудители бактериемии и сепсиса, обусловленных *K. pneumoniae*, были устойчивы к азтреонаму у 22 (68,8%) пациентов в 2014 году, 52 (83,9%) в 2015 году, 75 (77,3%) в 2016 году, 59 (67,0%) в 2017 году, 58 (62,4%) в 2018 году и 74 (85,1%) больных в 2019 году, в соответствии с рисунком 13.

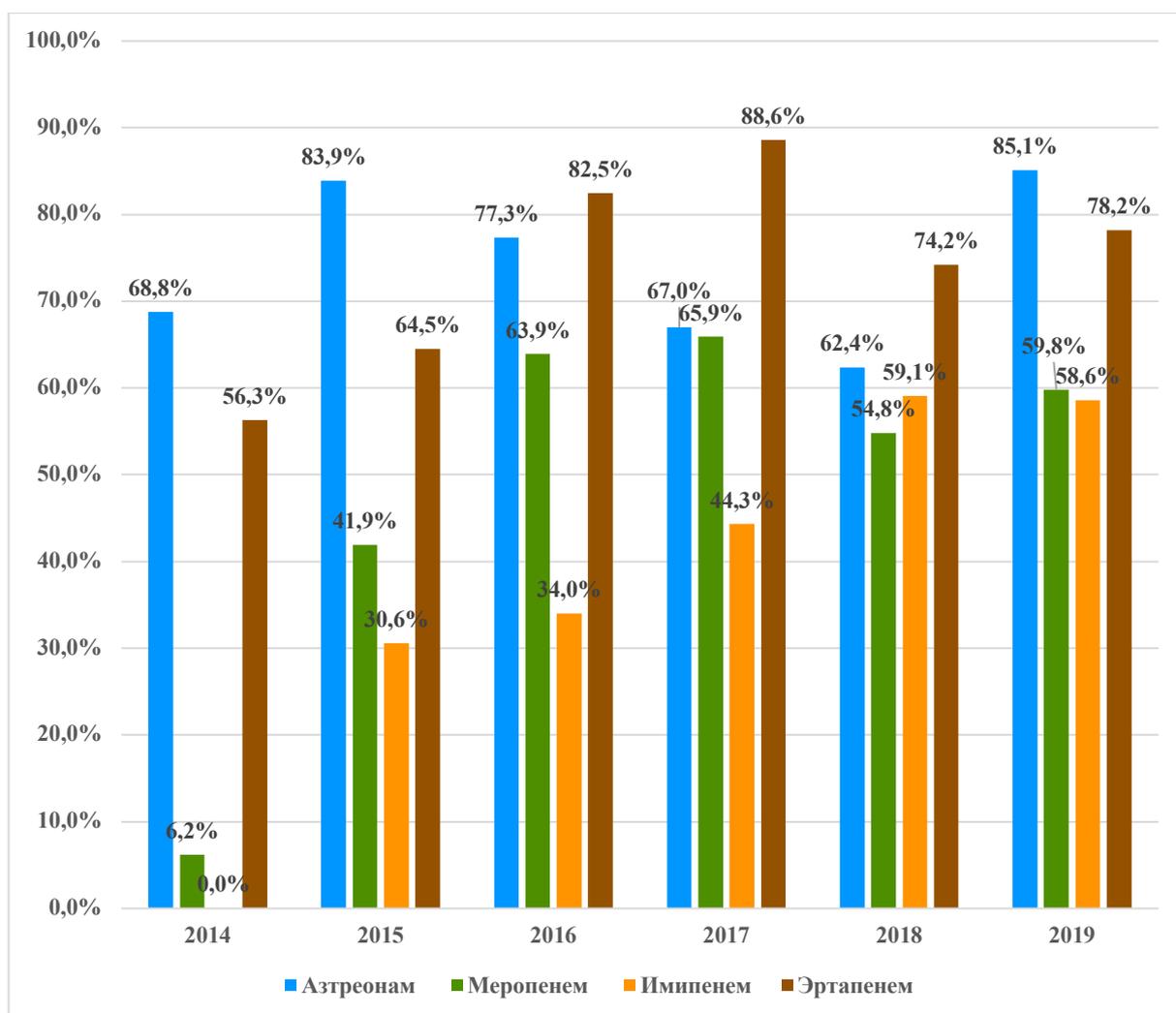


Рисунок 13 – Мониторинг резистентности возбудителя к карбапенемам и монобактамам у больных с бактериемией и сепсисом, обусловленных *K. pneumoniae*

Бактериemia и сепсис были вызваны устойчивыми к меропенему микроорганизмами вида *K. pneumoniae* у 2 (6,2%) госпитализированных в 2014 году, 26 (41,9%) в 2015 году, 62 (63,9%) в 2016 году, 58 (65,9%) в 2017 году, 51 (54,8%) в 2018 году, 52 (59,8%) в 2019 году.

В 2014 году все *K. pneumoniae*, обусловившие развитие бактериемии и сепсиса у пациентов, были чувствительны к имипенему. Они были резистентны к имипенему у 19 (30,6%) пациентов в 2015 году, 33 (34,0%) в 2016 году, 39 (44,3%) в 2017 году, 55 (59,1%) в 2018 году, 51 больного (58,6%) в 2019 году.

Бактериemia и сепсис, обусловленные резистентными к эртапенему *K. pneumoniae*, диагностировали у 18 (56,3%) больных в 2014 году, 40 (64,5%) в 2015 году, 80 (82,5%) в 2016 году, 78 (88,6%) в 2017 году, 65 (74,2%) в 2018 году, 68 (78,2%) пациентов в 2019 году.

Таким образом, у 459 госпитализированных в многопрофильный медицинский центр пациентов была выявлена бактериemia и сепсис, этиологическим агентом которых была *K. pneumoniae*. Возбудитель был резистентен к ампициллину у 446 (97,2%) пациентов, к пиперациллину у 435 (94,8%), к амоксиклаву у 414 (90,2%), к тикарциллину-клавуланату у 390 (85,0%), к пиперациллину-тазобактаму у 364 (79,3%), к цефтазидиму – у 370 (80,6%), к цефотаксиму – у 404 (88,0%), к цефтриаксону у 398 (86,7%), к цефепиму 374 (81,5%), к меропенему у 251 (54,7%), к имипенему у 197 (42,9%), к эртапенему у 349 (76,0%), к азтреонаму у 340 (74,1%) больных, в соответствии с рисунком 14.

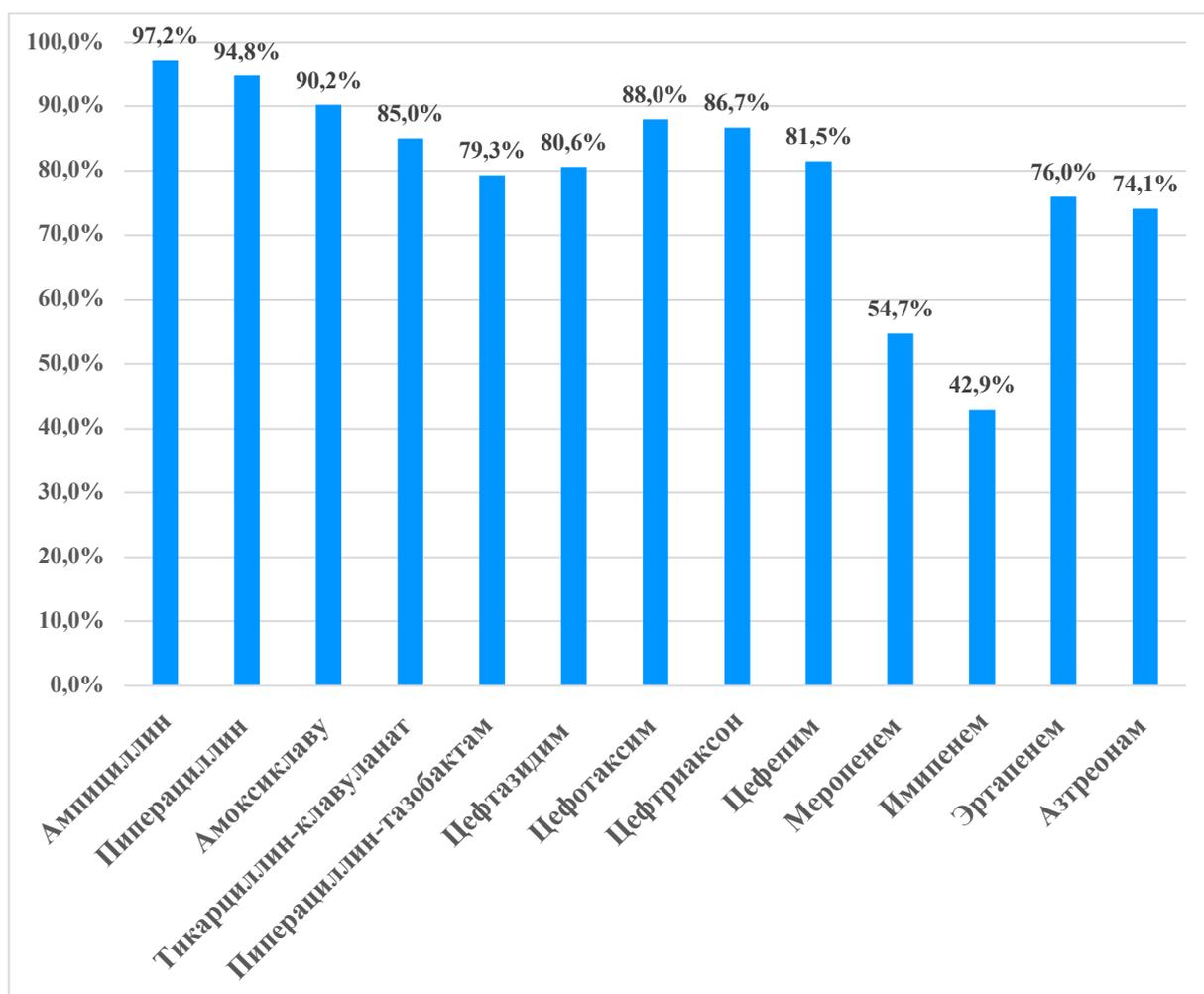


Рисунок 14 – Частота резистентности возбудителя к бета-лактамам при бактериемии и сепсисе, обусловленных *K. pneumoniae*

4.2 Распространенность тяжелых нозокомиальных инфекций, обусловленных резистентными к бета-лактамам *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. variicola*

4.2.1 Распространенность нозокомиальных пневмоний, обусловленных резистентными к бета-лактамам *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. variicola*

Среди 15 пациентов с госпитальными пневмониями, вызванными *K. aerogenes*, которые были диагностированы у пациентов в 2014-2019 годах,

резистентность возбудителя к ампициллину наблюдали в 13 (85,7%) случаях, к пиперациллину в 11 (71,4%), к амоксиклаву в 11 (71,4%), к пиперациллину-тазобактаму в 5 (33,3%), тикарциллину-клавуланату в 9 (57,1%), цефтазидиму в 5 (33,3%), цефотаксиму в 7 (42,9%), цефтриаксону в 7 (38,1%), цефепиму в 4 (28,6%), азтреонаму в 7 (38,1%), к меропенему в 1 (6,7%), к имипенему в 2 (13,3%), к эртапенему в 4 (26,6%) случаях, в соответствии с рисунком 15.

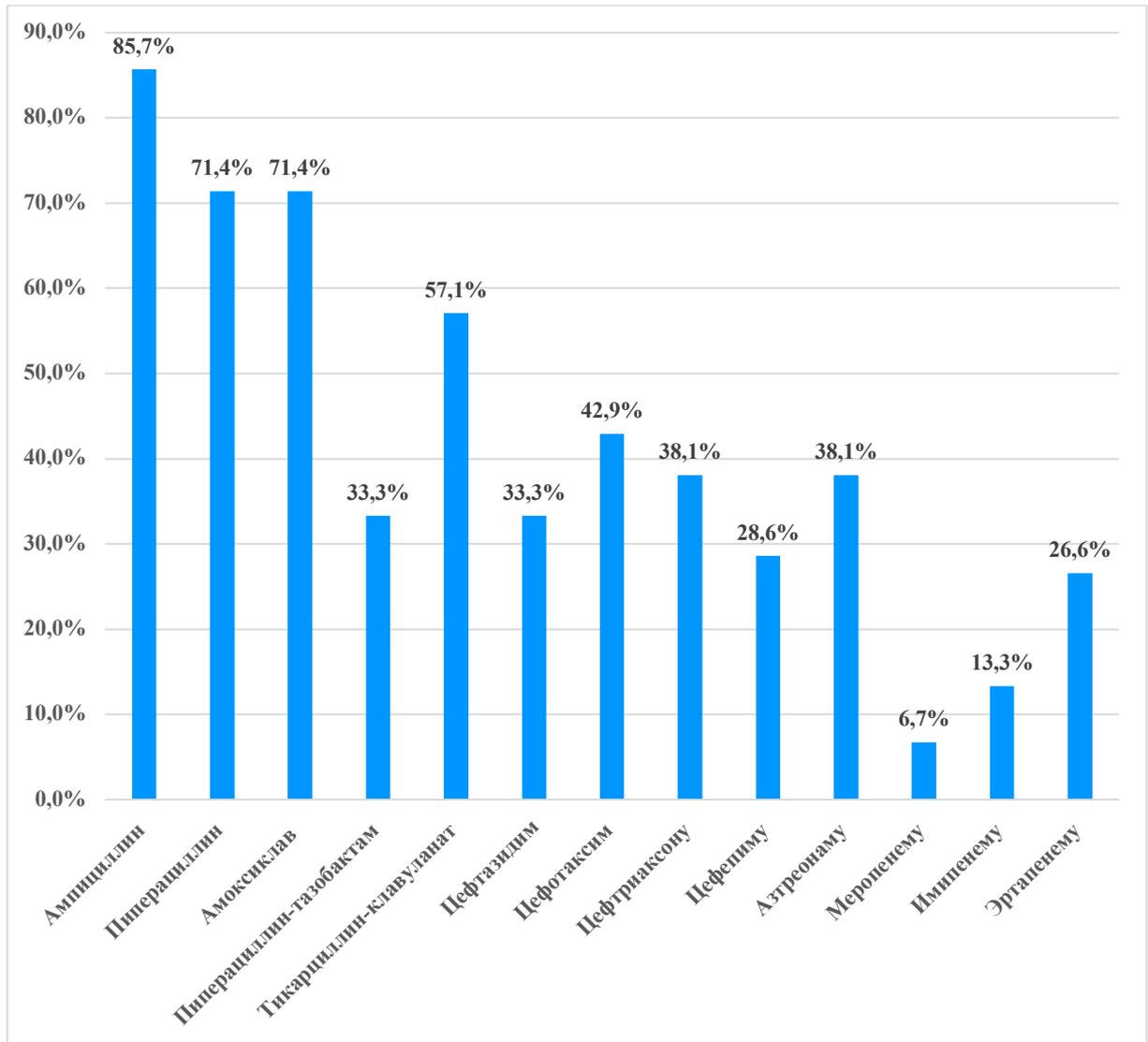


Рисунок 15 – Распространение резистентности возбудителя к различным бета-лактамым антибиотикам у пациентов с госпитальными пневмониями, обусловленных *K. aerogenes*

Среди 24 пациентов с госпитальными пневмониями, вызванными *K. oxytoca*, резистентность возбудителя к ампициллину наблюдали у 22 (91,6%), к пиперациллину у 19 (79,2%), к амоксиклаву у 7 (29,2%), к пиперациллину-тазобактаму у 2 (8,3%), тикарциллину-клавуланату у 5 (20,8%), цефтазидиму у 3 (12,5%), цефотаксиму у 6 (25,0%), цефтриаксону у 8 (33,3%), цефепиму – у 3 (12,5%), азтреонаму – у 8 (33,3%), к эртапенему у 1 (4,1%) больного в 2014-2019 годах. Все возбудители госпитальных пневмоний были чувствительны к меропенему и к имипенему, в соответствии с рисунком 16.

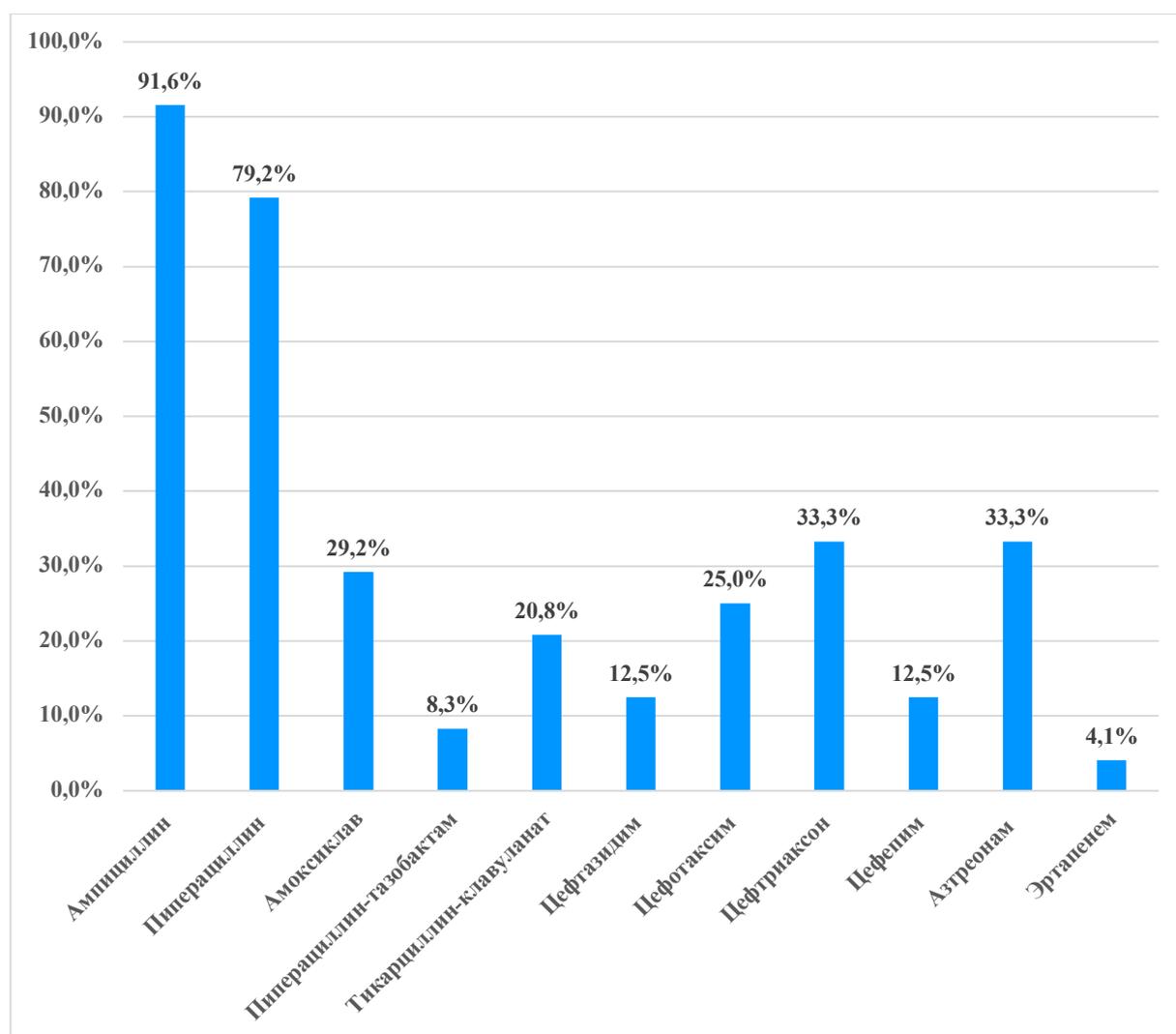


Рисунок 16 – Распространенность резистентности возбудителя к различным бета-лактамым антибиотикам у пациентов с нозокомиальными пневмониями, обусловленными *K. oxytoca*

Среди 6 пациентов с госпитальными пневмониями, вызванными *K. variicola* – все они были диагностированы в 2018-2019 годах – резистентность возбудителя к ампициллину наблюдали у 5 (83,3%), к пиперациллину у 1 (16,7%), к амоксиклаву у 1 (16,7%), к пиперациллину-тазобактаму у 1 (16,7%), тикарциллину-клавуланату у 1 (16,7%), цефтазидиму у 1 (16,7%), цефотаксиму у 1 (16,7%), цефтриаксону – у 1 (16,7%), цефепиму у 1 (16,7%), азтреонаму у 1 (16,7%), к меропенему у 1 (16,7%), к имипенему у 1 (16,7%), к эртапенему у 1 (16,7%) больного.

**4.2.2 Резистентность возбудителя к бета-лактамам
у пациентов с бактериемией и сепсисом,
обусловленными *K. aerogenes*, *K. oxytoca* или *K. variicola***

Оценили частоту резистентности возбудителя к бета-лактамам у пациентов с бактериемией и сепсисом, обусловленных *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. variicola*.

Среди 5 пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванными *K. aerogenes* в 2014-2019 годах, устойчивость возбудителя к ампициллину присутствовала у 5 (100,0%), к пиперациллину – у 4 (80,0%), к амоксиклаву у 3 (60,0%), к пиперациллину-тазобактаму – у 2 (40,0%), к тикарциллину-клавуланату у 2 (40,0%), цефтазидиму – у 2 (40,0%), цефотаксиму – у 2 (40,0%), цефтриаксону – у 2 (40,0%), цефепиму – у 2 (40,0%), азтреонаму – у 2 (40,0%), к меропенему – у 2 (40,0%), к имипенему у 1 (20,0%), к эртапенему у 2 (40,0%) больных.

Среди 18 пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванными *K. oxytoca* в 2014-2019 годах, резистентность возбудителя к ампициллину выявили у 18 (100,0%) пациентов, к пиперациллину у 15 (75,0%), к амоксиклаву у 11 (55,0%), к пиперациллину-тазобактаму у 4 (20,0%),

тикарциллину-клавуланату у 7 (35,0%), цефтазидиму – у 5 (25,0%), цефотаксиму – у 8 (40,0%), цефтриаксону – у 8 (40,0%), цефепиму – у 8 (40,0%), азтреонаму – у 8 (40,0%), к меропенему – 1 (5,0%), к имипенему у 1 (5,0%), к эртапенему – у 4 (20,0%) больных, в соответствии с рисунком 17.

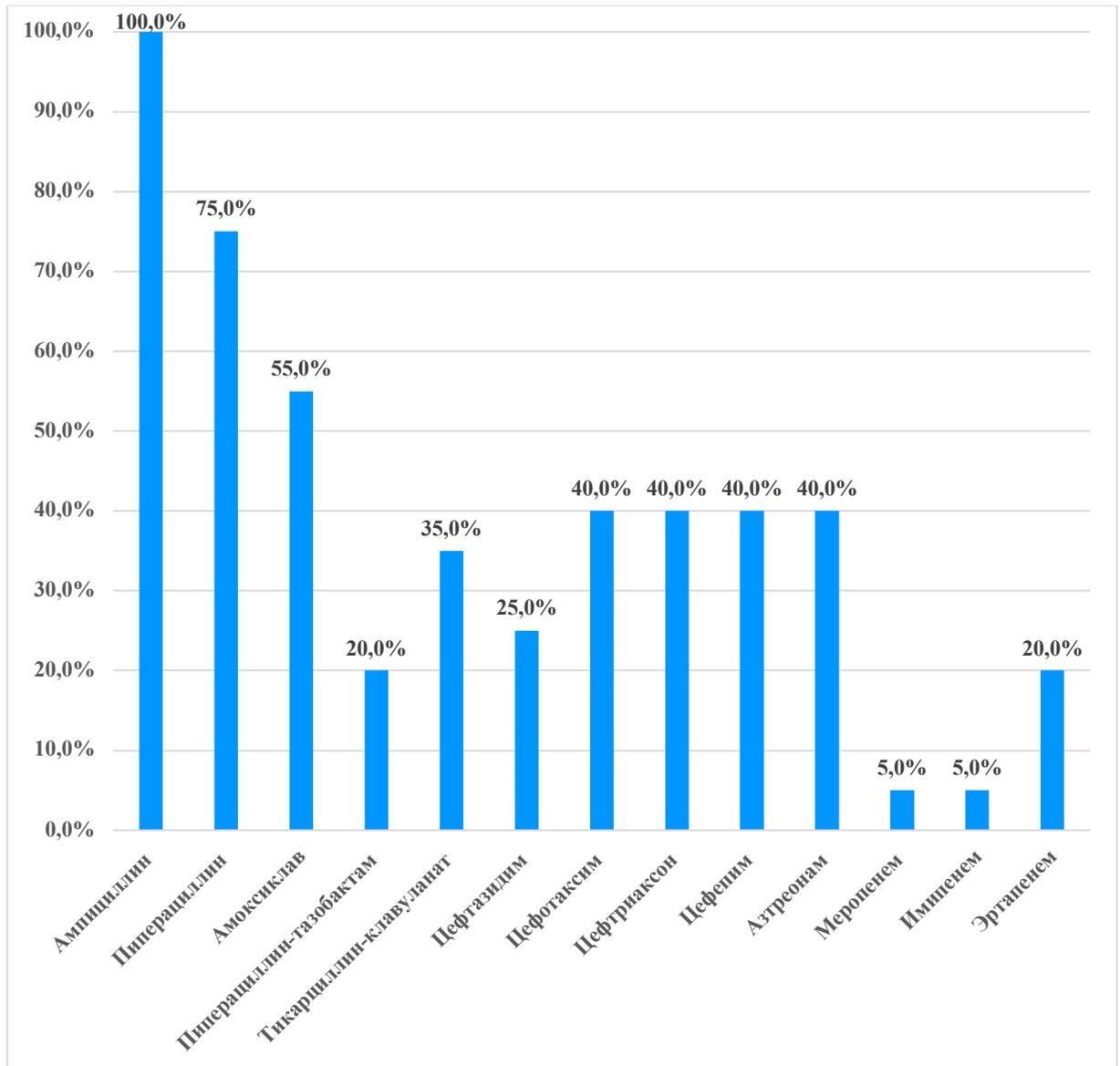


Рисунок 17 – Частота резистентности возбудителя к бета-лактамым антибиотикам у пациентов с бактериемией и сепсисом, обусловленным *K. oxytoca*

Среди 4 пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванными *K. variicola*, все они были диагностированы в 2019 году, резистентность возбудителя к ампициллину наблюдали у 4 (100,0%) пациентов, к пиперациллину

у 3 (75,0%), к амоксиклаву у 1 (25,0%), к пиперациллину-тазобактаму у 1 (25,0%), тикарциллину-клавуланату у 1 (25,0%), цефтазидиму – у 2 (50,0%), цефотаксиму – у 2 (50,0%), цефтриаксону у 2 (50,0%), цефепиму у 2 (50,0%) больных. Все *K. variicola*, обусловившие развитие сепсиса, были чувствительны к меропенему, имипенему, эртапенему.

Таким образом, среди 72 редких возбудителей тяжелых клебсиеллезных инфекций (*K. variicola*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes*) наблюдали высокие уровни резистентности к большинству бета-лактамов как и у ведущего возбудителя – *K. pneumoniae*. Устойчивость к карбапенемам наблюдали у 5 (6,9%) пациентов.

4.3 Возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии тяжелых осложнений, обусловленных устойчивыми к карбапенемам *K. pneumoniae* в клинике внутренних болезней

4.3.1 Возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии нозокомиальных пневмоний, обусловленных карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*

Для решения поставленных задач нами были проанализированы 327 пациентов с доказанной клинически и рентгенологически госпитальной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенемам.

Провели мониторинг резистентности возбудителя нозокомиальных пневмоний – карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* к азтреонаму. Возбудитель был устойчив к этому препарату у 9 (100%) больных в 2014 году, 15 (100%) в 2015 году, 66 (75,0%) в 2016 году, 48 (67,6 %) в 2017 году, 35 (44,9%) в 2018 году и 56 (84,8%) в 2019 году, в соответствии с рисунком 18.

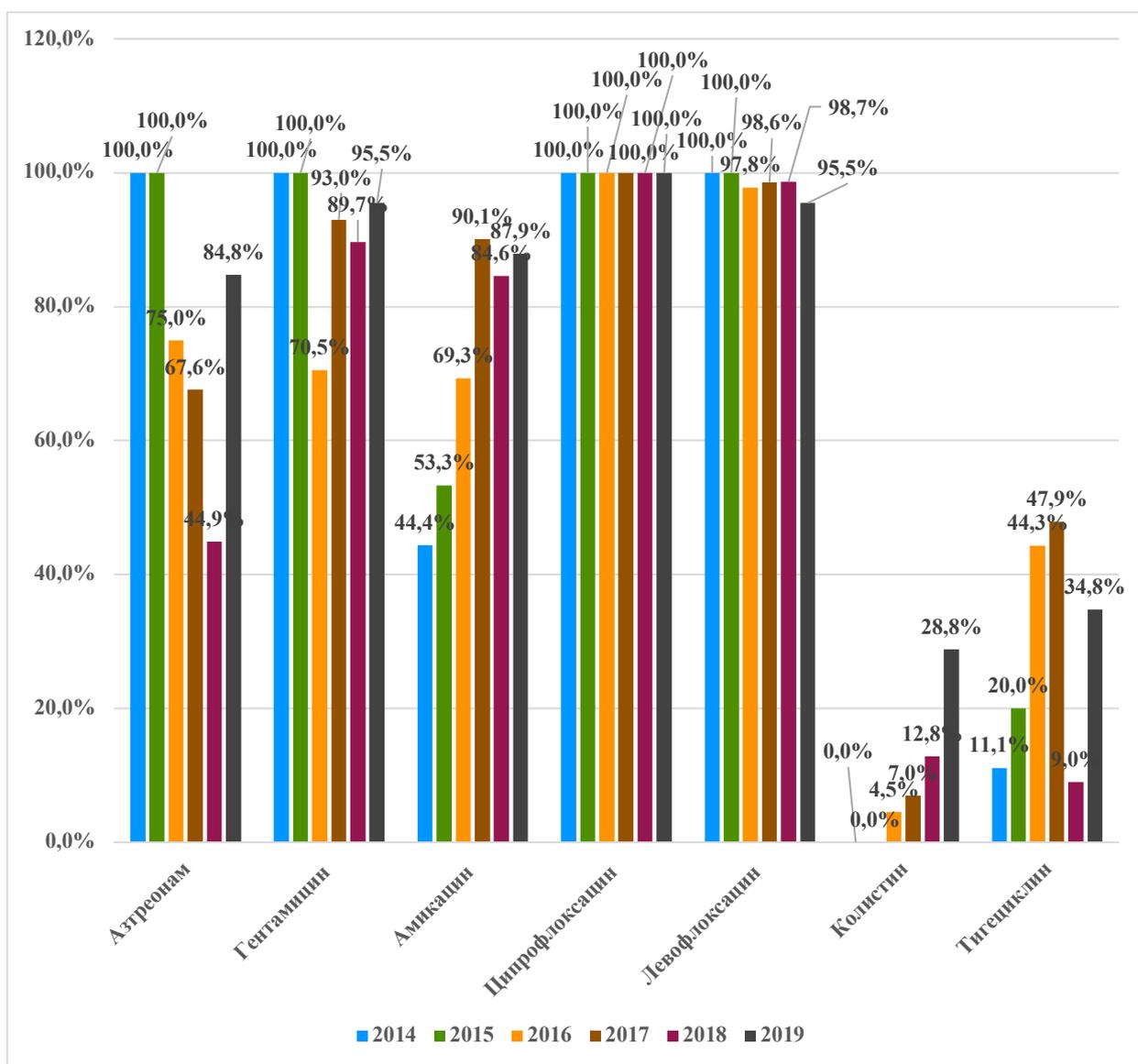


Рисунок 18 – Мониторинг устойчивости возбудителя нозокомиальных пневмоний – карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* – к альтернативным антибиотикам

Устойчивость возбудителя нозокомиальных пневмоний карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, к аминогликозидам – гентамицину и амикацину – была отмечена у 9 (100,0 %) и 4 (44,4%) больных в 2014 году, 15 (100,0%) и 8 (53,3%) в 2015 году, 62 (70,5%) и 61 (69,3%) в 2016 году, 66 (93,0%) и 64 (90,1%) в 2017 году, 70 (89,7%) и 66 (84,6%) в 2018, и 63 (95,5%) и 58 (87,9%) пациентов в 2019 году соответственно. Аналогичные показатели для фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин) составили 9 (100,0%) и 9 (100,0%) в 2014 году, 15 (100,0%) и 15 (100,0%) в 2015 году, 88 (100,0%)

и 86 (97,8%) в 2016 году, 71 (100,0%) и 70 (98,6%) в 2017 году, 78 (100,0%) и 77 (98,7%) в 2018 году и 66 (100,0%) и 63 (95,5%) в 2019 году. Все возбудители пневмонии, вызванной устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae*, были чувствительны к колистину в 2014 и 2015 годах. Резистентность к этому препарату выявили в 4 (4,5%) случаях в 2016 году, 5 (7,0%) в 2017 году, в 10 (12,8%) в 2018 году и 19 (28,8%) в 2019 году. Устойчив к тигециклину был 1(11,1%) карбапенем-резистентный возбудитель нозокомиальной пневмонии вида *K. pneumoniae*, в 2014 году, 3 (20,0%) в 2015 году, 39 (44,3%) в 2016 году, 34 (47,9%) в 2017 году, 7 (9,0%) в 2018 и 23 (34,8%) в 2019 году.

Таким образом, за время наблюдения госпитальные пневмонии были обусловлены резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae* у 327 пациентов. Возбудитель был устойчив к азтреонаму у 229 (70,0%) пациентов, к гентамицину у 285 (87,2%), к амикацину у 261 (79,8%), к ципрофлоксацину у 327 (100,0%), к левофлоксацину у 320 (97,9%), к колистину у 44 (14,5%) и к тигециклину у 107 (32,7%) пациентов, в соответствии с рисунком 19.

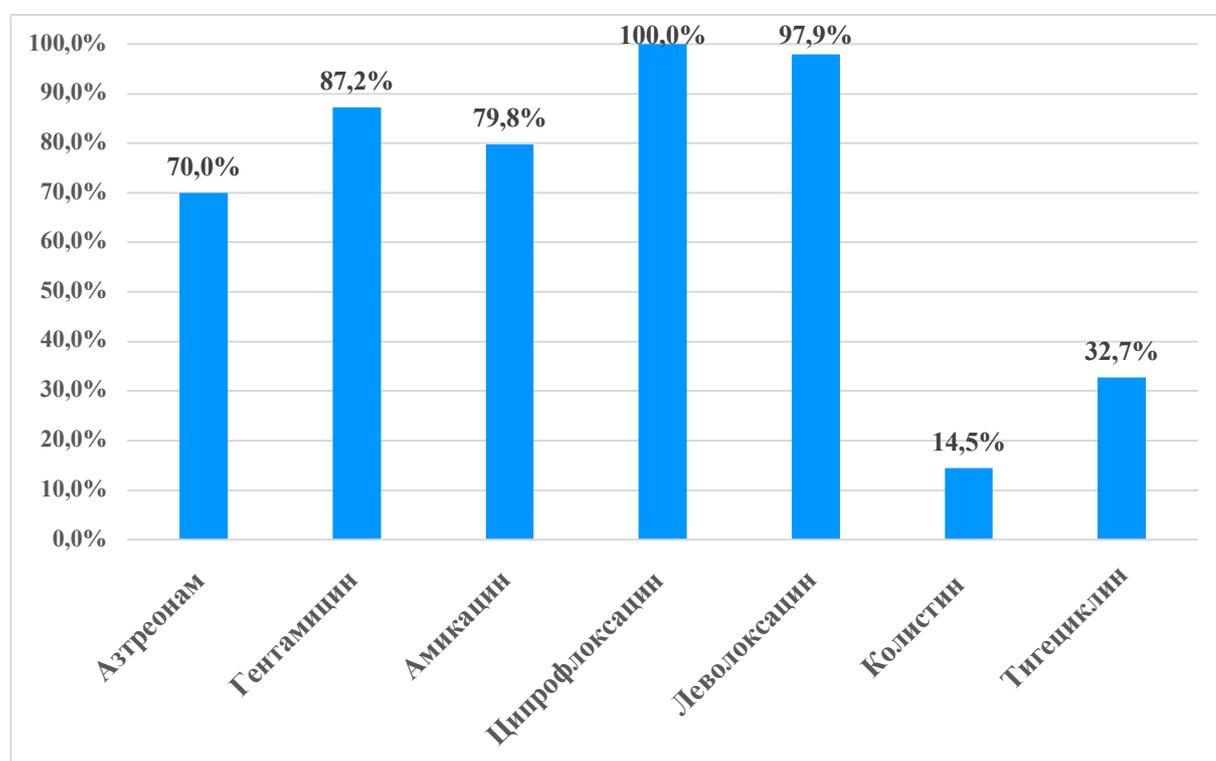


Рисунок 19 – Устойчивость к альтернативным антибиотикам у резистентного к карбапенемам возбудителя нозокомиальных пневмоний *K. pneumoniae*

4.3.2 Возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии бактериемии и сепсиса, обусловленных резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*

Нами был изучен 251 пациент с бактериемией и сепсисом, вызванными устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae*. Устойчивость к азтреонаму была зафиксирована у 2 (100,0%) пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванных *K. pneumoniae*, в 2014 году, 26 (100,0%) в 2015 году, 53 (85,5%) в 2016 году, 38 (65,5%) в 2017 году, 32 (62,7%) в 2018 году и 47 (90,4%) в 2019 году, в соответствии с рисунком 20.

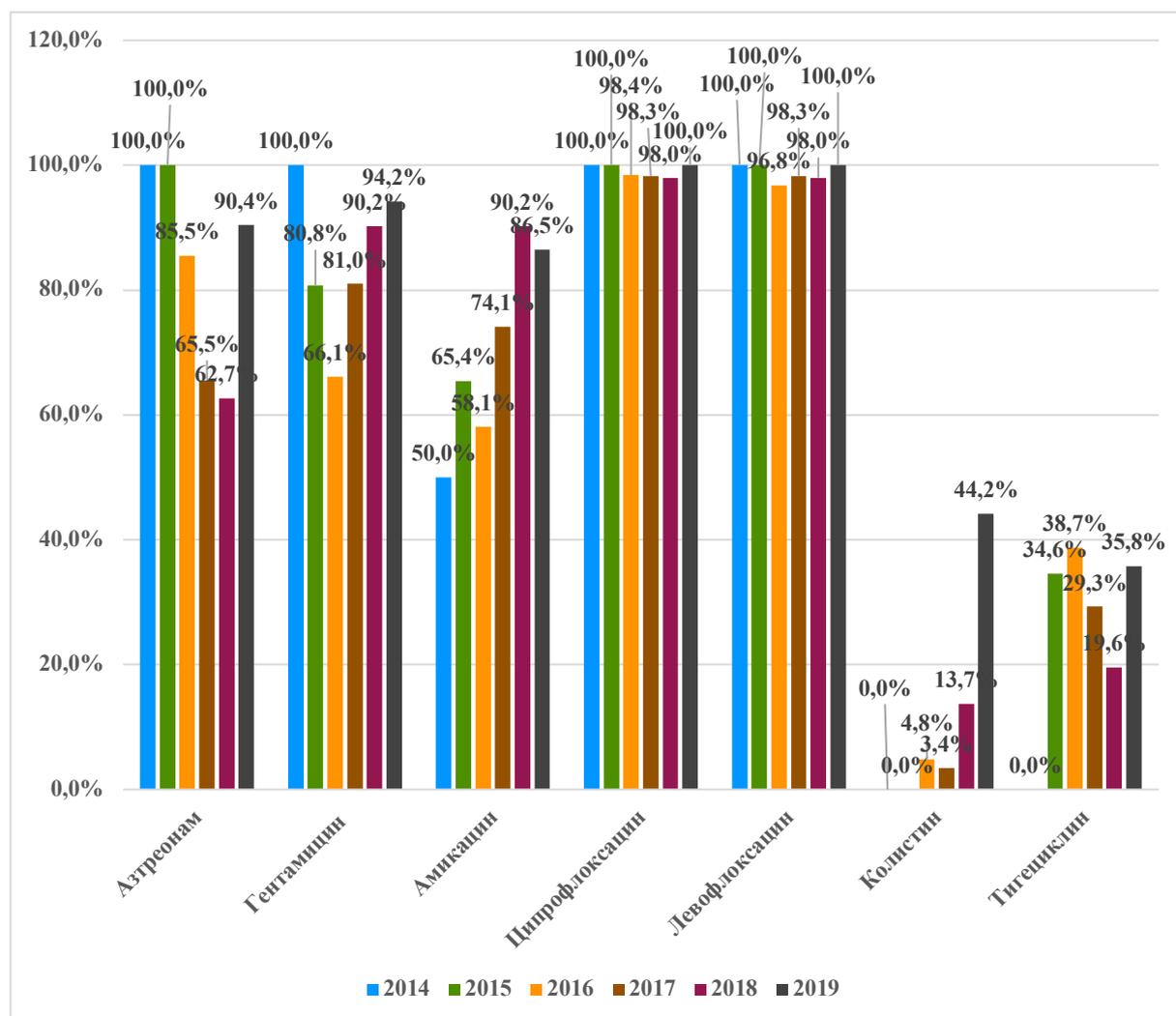


Рисунок 20 – Мониторинг устойчивости возбудителя бактериемии и сепсиса карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* к альтернативным антибиотикам

Возбудители бактериемии и сепсиса – устойчивые к меропенему *K. pneumoniae* были устойчивы к гентамицину и амикацину у 2 (100,0%) и 1 (50,0%) пациента в 2014 году, 21 (80,8%) и 17 (65,4%) в 2015 году, 41 (66,1%) и 36 (58,1%) в 2016 году, 47 (81,0%) и 43 (74,1%) в 2017 году, 46 (90,2%) и 46 (90,2%) в 2018 году, 49 (94,2%) и 45 (86,5%) больных в 2019 году соответственно. Аналогичные показатели для фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин) были 2 (100,0%) и 2 (100,0%) случая в 2014 году, 26 (100,0%) и 26 (100,0%) – в 2015 году, 61 (98,4%) и 60 (96,8%) в 2016 году, 57 (98,3%) и 57 (98,3%) в 2017 году, 50 (98,0%) и 50 (98,0%) в 2018 году и 52 (100,0%) и 52 (100,0%) случая в 2019 году. Все возбудители бактериемии и сепсиса вида *K. pneumoniae* были чувствительны к колистину в 2014 и 2015 году. Резистентность к колистину при бактериемии и сепсисе была обнаружена у 3 (4,8%) возбудителей в 2016 году, 2 (3,4%) в 2017 году, 7 (13,7%) в 2018 и 23 (44,2%) в 2019 году. В 2014 году все устойчивые к меропенему возбудители бактериемии и сепсиса вида *K. pneumoniae* были чувствительны к тигециклину. Устойчивость к тигециклину зарегистрировали в 9 (34,6%) случаях в 2015 году, 24 (38,7%) – в 2016 году, 17 (29,3%) в 2017 году, 10 (19,6%) в 2018 году, 19 (35,8%) в 2019 году. Все резистентные к карбапенемам возбудители были мульти- или экстремально-резистентны на протяжении всего периода наблюдений. В 2019 году отметили появление 5 случаев бактериемии и сепсиса, возбудитель которых был пан-резистентен – т.е. резистентен ко всем исследованным антибиотикам.

Таким образом, среди 251 пациента с бактериемией и сепсисом, вызванными устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae* в 2014-2019 годах, резистентность этиологического агента к азтреонаму наблюдали у 198 (78,9%) больных, к гентамицину у 206 (82,1%), к амикацину у 188 (74,9%), ципрофлоксацину у 248 (98,8%), левофлоксацину у 247 (98,4%), к колистину у 35 (13,9%), к тигециклину у 79 (31,5%) пациентов, в соответствии с рисунком 21.

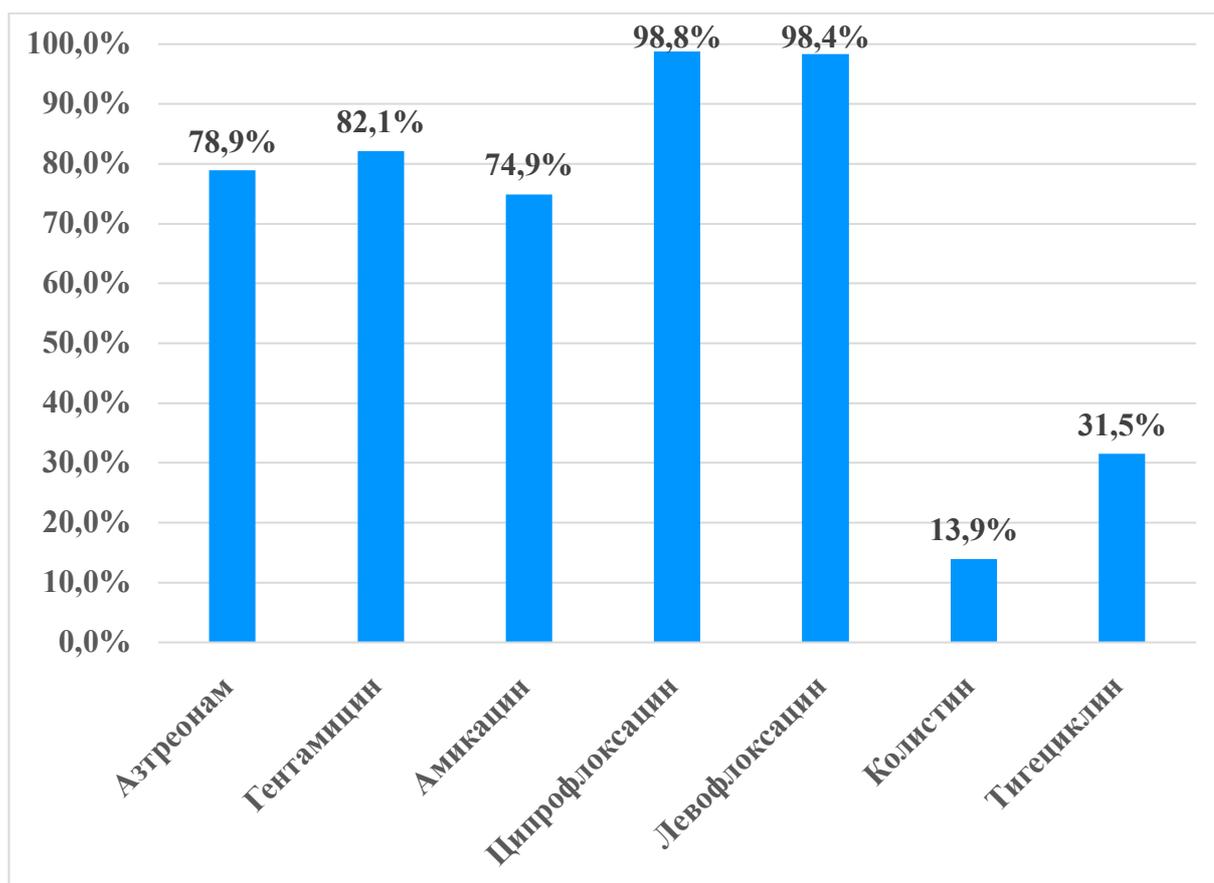


Рисунок 21 – Устойчивость возбудителя бактериемии и сепсиса карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* к альтернативным антибиотикам

4.3.3 Резистентность возбудителей тяжелых осложнений – *K. aerogenes*, *K. oxytoca* и *K. variicola*, устойчивых к карбапенемам, к альтернативным антибиотикам

Среди редких возбудителей тяжелых нозокомиальных клебсиеллезных инфекций (*K. aerogenes*, *K. oxytoca* и *K. variicola*) лишь в 5 (6,9%) случаев была зафиксирована резистентность к карбапенемам. В 2014 году все вызвавшие пневмонию *K. oxytoca* и *K. aerogenes*, были чувствительны к меропенему. Среди вызвавших бактериемию и сепсис бактерий этих двух видов, резистентность к меропенему была выявлена только у одного

пациента с сепсисом, обусловленным *K. aerogenes*, демонстрировавшей резистентность ко всем исследованным препаратам, за исключением колистина.

В 2015 году все *K. oxytoca* – возбудители госпитальной пневмонии, бактериемии и сепсиса – были чувствительны к меропенему.

В 2016 году резистентности к меропенему среди *K. oxytoca* и *K. aerogenes*, вызвавших госпитальные пневмонии не наблюдали, однако у одного пациента с сепсисом, обусловленным *K. oxytoca*, возбудитель был резистентен к меропенему при сохраненной чувствительности к азтреонаму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тетрациклину, тигециклину, колистину.

В 2017 году все возбудители госпитальной пневмонии, бактериемии и сепсиса видов *K. oxytoca* и *K. aerogenes* были чувствительны к меропенему.

В 2018 году все возбудители пневмонии, бактериемии и сепсиса видов *K. aerogenes*, *K. oxytoca* и *K. variicola* были чувствительны к меропенему.

В 2019 году наблюдали пациента с пневмонией, обусловленной резистентной к меропенему *K. variicola*, устойчивой ко всем исследованным антибиотикам, за исключением колистина. Все возбудители пневмонии, бактериемии и сепсиса видов *K. aerogenes*, *K. oxytoca* были чувствительны к меропенему.

4.4 Обсуждение

Возбудителями клебсиеллезных пневмонии, бактериемии и сепсиса в 2014-2019 годах у госпитализированных пациентов были *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. variicola* – последние 3 вида вызывали осложнения редко.

Klebsiella spp. относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, для которого не характерна природная резистентность к антибиотикам. Мы обнаружили

крайне высокий уровень резистентности к двум классам бета-лактамовых антибиотиков – пенициллинам, включая ингибитор-защищенные пенициллины и 3-4 поколениям цефалоспоринов на протяжении всего периода наблюдения у преобладающего среди возбудителей госпитальных инфекций вида *K. pneumoniae*, что делает нецелесообразным применение этих препаратов в терапии обусловленных этим микроорганизмом тяжелых нозокомиальных инфекций. Резистентность возбудителя у пациентов с нозокомиальными пневмониями к наиболее активным, по нашим наблюдениям, антибиотикам, относящимся к пенициллинам и цефалоспорином – пиперациллину-тазобактаму, цефтазидиму и цефепиму составила 61,7%, 57,4%, 61,7% в 2014 году и 77,1%, 81,3%, 82,3% в 2019 году соответственно ($p > 0,05$). Карбапенемы в течение многих лет были препаратами последней надежды, затем, в связи с распространением бета-лактамаз расширенного спектра, выбора при развитии у пациентов тяжелых госпитальных инфекций, обусловленных Грам-отрицательными микроорганизмами, в том числе микроорганизмами рода *Klebsiella*. В Соединенных Штатах Америки эти препараты получили наименование «магическая пуля», так как при их применении наблюдался быстрый положительный эффект при инфекциях, обусловленных энтеробактериями, включая наиболее тяжелые – госпитальные пневмонии, бактериемию и сепсис. Карбапенемы поэтому справедливо расценивались как спасающие жизнь пациентов с тяжелыми клебсиеллезными инфекциями препараты до широкого распространения к ним резистентности [101, 199, 200].

Анализ случаев бактериемии и сепсиса, обусловленных *K. pneumoniae*, показал достоверное возрастание частоты резистентности к карбапенемам с 6,2% в 2014 до 59,8% в 2019 году ($p < 0,00001$). Аналогичную динамику наблюдали при анализе случаев нозокомиальной пневмонии – резистентность к карбапенемам возросла с 19,1% в 2014 до 68,8% в 2019 году ($p < 0,00001$). Резистентность к карбапенемам у *K. pneumoniae* впервые была нами выявлена в 2012 году, это был единственный случай выявления

устойчивости к карбапенемам у микроорганизмов рода *Klebsiella* в данном году [154]. Достоверно значимое повышение резистентности к карбапенемам с 2014 по 2019 год коррелирует с данными из южных стран Европы – резистентность к карбапенемам у изолятов выделенных в Италии, Румынии, Болгарии к 2020 году составила 25-50%, Греции – более 50% [81]. Эти факты свидетельствуют о недостаточной эффективности профилактических мероприятий, направленных на ограничение распространения резистентных к карбапенемам микроорганизмов в стационарах. Введенные в северных странах (Финляндии, Швеции) ограничения по применению карбапенемов наряду с обследованием больных, поступающих на стационарное лечение, на носительство карбапенем-резистентных энтеробактерий с последующим применением мер, направленных на изоляцию или когортирование инфицированных пациентов, позволили сохранить низкий уровень карбапенем-резистентности среди госпитальных штаммов клебсиелл [70, 294, 285].

Устойчивость к имипенему в нашем исследовании наблюдали реже по сравнению с резистентностью к меропенему, что может быть связано с недостаточной активностью некоторых карбапенемаз по блокированию активности этого антибиотика [118, 188]. Так, отмечали сохранение антимикробной активности имипенема у некоторых штаммов клебсиелл, устойчивость которых к карбапенемам была обусловлена наличием карбапенемаз, кодируемых генами *bla_{NDM-1}* или *bla_{OXA-48}* [253]. Более высокий уровень устойчивости к эртапенему по сравнению с имипенемом и меропенемом, как правило, связывают с возможностью формирования энтеробактериями иных, не связанных с продукцией карбапенемаз, механизмов антимикробной резистентности, например, продукции AmpC, часто наряду с изменением проницаемости клеточной стенки или формированием системы эффлюкса [166, 253].

Крайне важным представляется определение возможности применения альтернативных антибиотиков при тяжелых клебсиеллезных осложнениях,

обусловленных устойчивыми к карбапенемам микроорганизмами рода *Klebsiella*. В нашем исследовании показан высокий уровень резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам у карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, наиболее распространенного возбудителя тяжелых нозокомиальных инфекций, что не позволяет применять эти препараты в лечебной практике. Уровень резистентности к тигециклину в 2014-2019 годах составил 31,5%, к колистину – 13,9%, что делает возможным применение этих препаратов у ограниченного числа пациентов, но требует предварительного определения чувствительности к этим лекарственным средствам для проведения этиотропной терапии. По данным электронного ресурса, разработанного в Российской Федерации, в стационарах большинства регионов также наблюдают резистентность к этим препаратам [2, 9].

Таким образом, наше исследование устойчивости к карбапенемам в стационаре, аккумулирующем пациентов из большинства регионов Российской Федерации, на протяжении 2014-2019 годов, показывает достоверное возрастание резистентности к карбапенемам у наиболее распространенного вида – *K. pneumoniae* (до 64,5%), что не позволяет применять эти препараты для лечения пациентов с тяжелыми клебсиеллезными осложнениями. Альтернативные антибиотики, эффективные в лечении подобных инфекций (фторхинолоны, аминогликозиды), также не могут применяться в этом случае в связи с высоким уровнем резистентности, достигающем 100% для фторхинолонов и 87% для аминогликозидов.

В период исследования зафиксировали возрастание частоты резистентности к полимиксидам (колистину) и глицилциклинам (тигециклину), что требует осторожности в применении этих препаратов. Это же привело к появлению пан-резистентных штаммов *K. pneumoniae* в 2019 году. Данная ситуация требует пересмотра принципов назначения антимикробных препаратов при инфекциях, вызванных этим

микроорганизмом, а также ужесточения мер санитарного контроля при поступлении больных в стационары.

Возбудители тяжелых нозокомиальных инфекций видов *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. variicola*, которые выявляли у пациентов редко, были в большинстве случаев чувствительны к карбапенемам, что позволяет говорить о возможности их использования в лечении стационарных больных с пневмонией, бактериемией и сепсисом этой этиологии. Резистентность к другим бета-лактамам (пенициллинам, ингибитор-защищенным пенициллинам, цефалоспорином) оставалась высокой на протяжении всего периода наблюдения и превышала 75% в 2019 году, что свидетельствует о нежелательности использования этих препаратов.

ГЛАВА 5. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕЛЫХ КЛЕБСИЕЛЛЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

5.1 Молекулярные методы видовой идентификации микроорганизмов рода *Klebsiella*

Провели видовую идентификацию 103 штаммов, возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций (пневмонии, бактериемии, сепсиса) у госпитализированных пациентов, методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Изоляты были определены в ходе рутинной микробиологической диагностики как вид *K. pneumoniae* в 73 (71,2%) случаях, как вид *K. aerogenes* в 13 (12,6%), *K. oxytoca* в 12 (11,6%), *K. variicola* в 5 (4,8%) случаях. Метод определения видовой принадлежности микроорганизмов по последовательности нуклеотидов гена 16S рРНК был применен в качестве «золотого стандарта» идентификации микроорганизмов. При использовании этого метода данные видовой идентификации *Klebsiella* spp., полученные методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, были подтверждены во всех случаях. При использовании системы MicroSEQ и базы данных MicroSEQ ID v.2.0 среди изолятов, относящихся к виду *K. pneumoniae*, были выявлены различные подвиды. Подвид *K. pneumoniae* var. *pneumoniae* был представлен 57 (78,1%) штаммами, подвид *K. pneumoniae* var. *rhinoscleromatis* 16 (21,9%) штаммами.

5.2 Сравнительная оценка молекулярно-генетических и фенотипических методов выявления продукции карбапенемаз у микроорганизмов рода *Klebsiella*

5.2.1 Фенотипические методы выявления карбапенемаз у микроорганизмов рода *Klebsiella*

Провели тестирование 102 штаммов *Klebsiella* spp., полученных от пациентов с пневмонией, бактериемией и сепсисом, демонстрирующих резистентность к меропенему, с помощью модифицированного теста Ходжа и диско-диффузионного метода с использованием комбинированных дисков с меропенемом, дополнительно нагруженными ЭДТА или бороновой кислотой для определения перспективности их использования в рутинной лабораторной практике. Контрольную группу составили 50 штаммов *Klebsiella* spp., чувствительные ко всем карбапенемам.

Модифицированный тест Ходжа был положителен при тестировании 29 (28,5%) изолятов, у 32 (31,4%) штаммов данный тест можно было оценить как слабо-положительный, у 41 (40,2%) изолята – как отрицательный. Тест, проведенный при исследовании контрольных изолятов, был отрицательным у всех исследованных штаммов. Чувствительность метода в выявлении продукции карбапенемаз составила 59,8%, специфичность 100%, прогностическая ценность положительного результата 100,0%, отрицательного – 54,9%, эффективность метода 73,0%.

Тест с комбинированными дисками, нагруженными меропенемом и ЭДТА, был расценен как положительный у 34 (33,3%) изолятов, как отрицательный у 68 (66,7%). Этот тест был отрицательным у всех контрольных штаммов. Чувствительность метода в выявлении продукции карбапенемаз составила 30,4%, специфичность 100,0%. Прогностическая ценность положительного результата была 100,0%, отрицательного 42,4%.

Эффективность метода составила 52,3%. Тест с комбинированными дисками, нагруженными меропенемом и бороновой кислотой был положителен в 9 (8,8%) случаях, отрицателен в 93 (91,2%) случаях. Среди контрольной группы штаммов положительных результатов теста не зафиксировали. Чувствительность теста в выявлении продукции карбапенемаз составила 8,8%, специфичность 100,0%, прогностическая ценность положительного результата 100,0%, отрицательного 35,5%, эффективность метода 38,8%.

Присутствие карбапенемаз в исследуемых культурах микроорганизмов рода *Klebsiella* оценили с помощью фенотипического экспресс-метода. Применили метод Нордманна-Пуареля, детектирующий разрушение имипенема-циластатина под действием карбапенемаз *Klebsiella* spp., которое определяется по изменению pH реакционной смеси, выявляемого при применении индикатора – фенолового красного. При этом цвет индикатора изменяется от красного к желтому (оранжевому).

Исследовали 102 штамма *K. pneumoniae*, которые демонстрировали резистентность к меропенему. Выраженность реакции оценивали через 20 минут и 60 минут от начала эксперимента. Через 20 минут от начала эксперимента наблюдали изменение цвета от красного к оранжевому или желтому в 64 (62,7%) пробирках с внесенными изолятами резистентной к меропенему *K. pneumoniae*. Через 60 минут от начала эксперимента наблюдали изменение цвета реагентов в пробирке от красного к желтому или оранжевому во всех пробирках. Изменения цвета раствора в пробирках с контрольными штаммами не наблюдали. Чувствительность метода в выявлении продукции карбапенемаз составила 100,0%, специфичность 100,0%, прогностическая ценность положительного результата 100,0%, отрицательного 100,0%, эффективность 100,0%.

5.2.2 Выявление генов, кодирующих продукцию карбапенемаз у госпитальных штаммов *Klebsiella species*

Для определения генов резистентности к карбапенемам применили разработанную совместно с сотрудниками НИЛ внутрибольничных инфекций НМИЦ им. В.А. Алмазова тест-систему, направленную на выявление генов, кодирующих продукцию карбапенемаз NDM, KPC, OXA-48 – подобных, VIM, IMP.

Исследовали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, эффективность тест-системы в выявлении карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae*. С помощью тест-системы исследовали 102 штамма *K. pneumoniae*, выделенных из биосубстратов пациентов с тяжелыми госпитальными инфекциями, обусловленными карбапенем-резистентными штаммами. Контрольную группу изолятов составили 67 штаммов, выделенных от пациентов с тяжелыми госпитальными инфекциями, обусловленными чувствительными к меропенему *K. pneumoniae*. При получении положительного результата проводили секвенирование амплифицированного фрагмента по Сэнгеру с последующей оценкой последовательности нуклеотидов для проведения типирования гена резистентности.

При проведении молекулярно-генетических исследований (полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации методом электрофореза и последующим секвенированием фрагментов ДНК по Сэнгеру) присутствие генов, кодирующих выработку карбапенемаз, выявили у всех изолятов, резистентных к меропенему: у 35 (34,3%) образцов выявили присутствие *bla*_{NDM-1}; 39 (38,2%) изолятов имели *bla*_{OXA-48}, 6 (5,9%) штаммов – *bla*_{KPC-2}, 22 (21,6%) штамма демонстрировали одновременно присутствие двух генов резистентности – *bla*_{NDM-1} и *bla*_{OXA-48}. При проведении исследования 67 чувствительных к меропенему штаммов контрольной

группы с применением молекулярно-генетической тест-системы, основанной на полимеразной цепной реакции, наличие генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, выявили у 5 (4,9%) штаммов. Три штамма имели ген резистентности, кодирующий продукцию карбапенемазы класса D, относящейся к оксациллиназам, подобным ОХА-48, два – металло-бета-лактамазы NDM типа. При оценке показателей чувствительности изолятов, продемонстрировавших присутствие генов резистентности к карбапенемам, обнаружили, что уровень минимальных ингибирующих концентраций меропенема составил 1,0 мг/л (два штамма) или 2,0 мг/л (три штамма). Подавляющее большинство исследованных контрольных штаммов – 62 (92,5%) – демонстрировали минимальную ингибирующую концентрацию меропенема в диапазоне 0,003-0,064 мг/л. При проведении секвенирования амплифицированных фрагментов по Сэнгеру подтвердили наличие генов резистентности в указанных штаммах: в 2 случаях – *bla*_{NDM-1}, в 3 – *bla*_{ОХА-48}.

Таким образом, чувствительность тест-системы по выявлению генов, кодирующих продукцию карбапенемаз у *K. pneumoniae*, составила 100%, специфичность – 100%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата – 100%, эффективность – 100%.

Для выявления резистентности к карбапенемам у изолятов *K. pneumoniae* в соответствие с критериями EUCAST, согласно которым чувствительными к меропенему штаммами считают таковые с минимальными ингибирующими концентрациями меропенема не более 2,0 мг/л, а резистентными – более 8 мг/л, чувствительность тест-системы составила 100,0%, специфичность 92,5%, прогностическая ценность положительного результата – 95,3%, отрицательного результата – 100,0%, эффективность – 97,0%.

5.3 Мониторинг генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, у возбудителей тяжелых осложнений вида *K. pneumoniae*

Провели мониторинг генов, кодирующих продукцию карбапенемаз у наиболее распространенного возбудителя тяжелых нозокомиальных клебсиеллезных инфекций *K. pneumoniae* у пациентов многопрофильного медицинского центра в 2014-2019 годах. В 2014 году типы карбапенемаз определили у всех возбудителей тяжелых клебсиеллезных нозокомиальных инфекций. В последующие годы детекцию продукции карбапенемаз проводили у 32 произвольно выбранных возбудителей нозокомиальных инфекций вида *K. pneumoniae*, резистентных к меропенему. Всего исследовали 171 возбудитель. В 2014 году гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, были представлены *bla_{NDM-1}* (36,7%) и *bla_{OXA-48}* (63,3%), как показано в таблице 4.

Таблица 4 – Гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, у карбапенем-резистентных возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций вида *K. pneumoniae*

Виды карбапенемаз	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
<i>bla_{NDM-1}</i>	4 (36,7%)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	9 (28,1%)	12 (37,7%)	8 (25,0%)
<i>bla_{OXA-48}</i>	7 (63,3%)	21 (65,6%)	17 (53,1%)	14 (43,8%)	10 (31,2%)	8 (25,0%)
<i>bla_{NDM-1+}</i> <i>bla_{OXA-48}</i>	–	–	7 (21,9%)	9 (28,1%)	10 (31,2%)	9 (28,1%)
<i>bla_{KPC-2}</i>	–	–	–	–	–	7 (21,9%)

В 2015 году также значительную часть выявленных генов резистентности к карбапенемам составили *bla*_{OXA-48}, присутствие которых зафиксировали у 21 (65,6%) исследованных изолятов *K. pneumoniae*. В 2016 году отметили появление изолятов, имеющих в геноме два гена резистентности к карбапенемам – *bla*_{NDM-1} и *bla*_{OXA-48}. – их обнаружили у 7 (21,9%) исследованных штаммов. До 2019 года в стационаре циркулировали резистентные к меропенему штаммы *K. pneumoniae*, имеющие как единичные гены резистентности к карбапенемам – *bla*_{NDM-1} или *bla*_{OXA-48}, так и сочетания этих двух генов. В 2019 году впервые среди устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae* отметили появление бета-лактамазы КРС-2 при сохранении циркуляции ранее выявленных вариантов карбапенемаз. Ген, кодирующий продукцию карбапенемазы КРС-2 был выявлен у 7 (21,9%) исследованных изолятов, NDM-1 у 8 (25,0%), OXA-48 у 8 (25,0%) и сочетанное присутствие генов, кодирующих продукцию бета-лактамаз NDM-1 и OXA-48 в одном штамме выявили у 9 (28,1%) изолятов карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* (таблица 4). Штаммы, выделенные в 2019 году от больных тяжелыми клебсиеллезными инфекциями были исследованы на наличие карбапенемаз и других бета-лактамаз, как показано в таблице 5.

Таблица 5 – Бета-лактамазы в исследованных штаммах *K. pneumoniae*

Бета-лактамазы	Количество штаммов
OXA-48, CTX-M-15, SHV	2
OXA-48, CTX-M-15, TEM, SHV, OXA-1	4
OXA-48, CTX-M-15, TEM, SHV	2
NDM-1, OXA-48, CTX-M-15, TEM, SHV, OXA-1	6
NDM-1, OXA-48, SHV, OXA-1	3
КРС-2, TEM, SHV	7

Продолжение таблицы 5

Бета-лактамазы	Количество штаммов
NDM-1, TEM, CTX-M-15, SHV	2
NDM-1, SHV	1
NDM-1, CTX-M-15, SHV, OXA-1	1
NDM-1, CTX-M-15, TEM, SHV, OXA-1	4

Провели оценку чувствительности 15 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с тяжелыми осложнениями, у которых выявили присутствие генов резистентности *bla*_{NDM-1} и *bla*_{OXA-48} в одном изоляте к цефтазидиму-авибактаму и азтреонаму методом серийных разведений. Все исследованные штаммы были резистентны к обоим препаратам.

5.4 Обсуждение

При сравнительном исследовании двух молекулярных методов видовой идентификации микроорганизмов – метода MALDI-TOF масс-спектрометрии и секвенирования гена 16S рРНК выявили тождественность результатов, полученных обоими методами. В настоящее время оба метода признаются валидными в идентификации большинства таксономических групп бактерий, вызывающих нозокомиальные инфекции [7, 8]. Преимуществом молекулярно-генетического метода была возможность провести идентификацию наиболее распространенного возбудителя тяжелых госпитальных инфекций рода *Klebsiella* – вида *K. pneumoniae* до уровня подвида, что может иметь значение в оценке путей интродукции и распространения возбудителя, особенно его резистентных к карбапенемам и другим антибиотикам штаммов в стационаре. При выявлении у пациентов различных подвидов возбудителя

можно исключить его передачу между больными или от одного источника среди медицинского персонала, объектов окружающей среды.

Среди фенотипических методов выявления продукции карбапенемаз были исследованы три теста, время исполнения которых соответствует длительности оценки результата чувствительности *Klebsiella* spp. к меропенему, составляющему, как правило, 16-24 часа: модифицированный тест Ходжа, тесты с комбинированными дисками, нагруженными бороновой кислотой и ЭДТА. Модифицированный тест Ходжа долгие годы считался универсальным методом выявления продукции карбапенемаз у микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae* [257]. Тест с комбинированными дисками, нагруженными ЭДТА, позволяет выявить металло-бета-лактамазы, бороновой кислотой – карбапенемазы класса А [64]. В нашем исследовании модифицированный тест Ходжа был положительным не у всех изолятов, устойчивых к меропенему, значительный процент штаммов показал отрицательную или слабо-положительную реакцию. Поскольку данный тест является достаточно субъективным и зависит от визуальной оценки проводящего исследование специалиста, а также сравнивается, согласно стандарту CLSI, с контрольным штаммом, продуцирующим карбапенемазу КРС, которая распространена на Американском континенте и реже встречается в России [6, 151, 107, 257], этот тест не может быть рекомендован для широкого применения в Российской Федерации.

Тест с применением комбинированных дисков с меропенемом, дополнительно нагруженных ЭДТА, был положительным у значительного числа изученных микроорганизмов, что свидетельствует о частой продукции металло-бета-лактамаз устойчивыми к карбапенемам штаммами *K. pneumoniae*. Продукцию металло-бета-лактамаз дополнительно подтвердили методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием. Во всех случаях подтвердили наличие *bla*_{NDM-1} у штаммов с положительным результатом тестирования с применением метода

комбинированных дисков, нагруженных ЭДТА. Следует отметить, что микроорганизмы, имеющие ген, кодирующий выработку карбапенемазы NDM-1, показывали отсутствие или крайне слабо выраженную реакцию в модифицированном тесте Ходжа, что и привело к его низкой чувствительности. Именно продукция NDM-1, по-видимому, является особенностью формирования устойчивости к карбапенемам в Санкт-Петербурге, что согласуется с данными исследований, проведенных в этом регионе [151, 154]. Тест с бороновой кислотой был положителен только у 6 изолятов, резистентных к карбапенемам. Во всех случаях подтвердили наличие *bla*_{KPC-2} при использовании молекулярно-генетических методик. Малое количество микроорганизмов, вырабатывающих карбапенемазы KPC, является особенностью Санкт-Петербурга. Этот ген резистентности мало распространен и в других регионах Российской Федерации [6, 107]. Однако, необходимо отметить его появление в клинике в 2019 году, что может свидетельствовать об успешном распространении этой опасной карбапенемазы в Российской Федерации.

Применение экспресс-метода детекции продукции карбапенемаз Нордманна-Пуареля позволил выявить присутствие карбапенемаз у микроорганизмов рода *Klebsiella*, однако в значительном проценте случаев потребовал увеличения нормативного для теста времени инкубации с 20 минут до 60 минут. Это позволяет применять тест для ускоренного определения чувствительности изолята к карбапенемам. Существенным недостатком теста является невозможность определения принадлежности имеющегося набора карбапенемаз к классам по Амблеру, что не позволяет в современных условиях провести адекватный выбор antimicrobial терапии.

Резистентность микроорганизмов рода *Klebsiella* к карбапенемам, связанная с продукцией карбапенемазы NDM-1, была впервые выявлена в нами в 2012 году, когда у пациента, ранее не выезжавшего за пределы г. Санкт-Петербург в моче была обнаружена *K. pneumoniae* ST340, имеющая *bla*_{NDM-1} [154]. В 2013 году отмечалось преобладание гена, кодирующего

продукцию карбапенемазы NDM-1, ассоциированного с сиквенс-типом 340 и появление первых штаммов с *bla*_{OXA-48}, которые обнаруживали у *K. pneumoniae* ST395 [8]. Наиболее частым механизмом резистентности к карбапенемам у энтеробактерий, прежде всего *K. pneumoniae*, в мире является наличие *bla*_{KPC} [79]. В частности, для итальянских медицинских учреждений характерно широкое распространение *K. pneumoniae*, имеющей ген, кодирующий выработку карбапенемазы KPC [127]. Присутствие *bla*_{KPC-2} наблюдали в 41.7% исследованных штаммах в Бразилии. В то же время гена, кодирующего продукцию карбапенемазы NDM у исследованных штаммов не выявили [234]. В нашем исследовании, проведенном в 2013-2014 годах, *bla*_{KPC-2} был выявлен только у 2 изолятов из 2 различных медицинских учреждений Санкт-Петербурга [8]. Наиболее частым механизмом резистентности *K. pneumoniae* и других *Klebsiella* spp. в исследованных медицинских учреждениях являлось наличие *bla*_{NDM-1}, что часто встречается в Индии, Пакистане, на Балканах, в Великобритании [242].

Как показало представленное исследование, фенотипические методы выявления карбапенемаз являются недостаточно эффективными. Они, как правило, требуют длительного времени исследования (за исключением экспресс-метода Нордманна-Пуареля) и не позволяют определить и типировать все карбапенемазы, что крайне важно как для выбора терапевтической тактики у пациента, так и для эпидемиологического надзора. Молекулярно-генетические методы позволяют в краткие сроки получить достоверные результаты в стационарах различного уровня: в районных больницах, как правило, присутствуют лаборатории молекулярно-генетических исследований, оснащенные амплификатором с возможностью электрофоретической детекции продуктов амплификации. Для лабораторий экспертного уровня метод молекулярно-генетического исследования также является наиболее адекватным методом обследования пациентов, поскольку позволяет провести последующее секвенирование выявленного гена резистентности и, следовательно, его типирование.

При проведении мониторинга распространения генов, кодирующих продукцию карбапенемаз у пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями (пневмония, бактериемия и сепсис), находившихся на стационарном лечении в 2014-2019 годах, выявили преобладание *bla*_{ОХА-48} в 2014 году и присутствие значительного количества штаммов, имеющих ген, кодирующий продукцию карбапенемазы NDM-1. С 2016 года по 2019 год отметили появление и продолжение циркуляции возбудителей нозокомиальных инфекций вида *K. pneumoniae*, имеющих два гена резистентности – *bla*_{NDM-1} и *bla*_{ОХА-48}, что может свидетельствовать об активном обмене мобильными генетическими элементами в стационаре и/или интродукции новых госпитальных штаммов, а также усугублении проблемы карбапенем-резистентности. С 2019 года отмечено появление гена резистентности к карбапенемам *bla*_{КРС-2} у *K. pneumoniae*, которая была этиологическим агентом тяжелых нозокомиальных инфекций. Следует отметить, что все штаммы *K. pneumoniae*, имеющие *bla*_{КРС-2}, имели одинаковый набор иных бета-лактамаз, что более характерно для успешной интродукции одного штамма в стационар из другого региона или лечебного учреждения. Штаммы возбудителя, которые несли другие гены карбапенемаз, циркулировавшие в стационаре с 2014 года, имели разнообразные паттерны иных бета-лактамаз, что более характерно для активного обмена генами резистентности между госпитальными штаммами в рамках одного стационара.

Таким образом, на протяжении первого этапа исследования имело место повышение разнообразия циркулирующих генов резистентности, связанное как с приобретением множественных генов возбудителями, так и с появлением новых, ранее не детектируемых генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, у микроорганизмов вида *K. pneumoniae* – наиболее распространенного возбудителя тяжелых нозокомиальных инфекций (пневмонии, бактериемии и сепсиса).

ГЛАВА 6. СЕПСИС И БАКТЕРИЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ *K. PNEUMONIAE*: ПРОГНОЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1 Прогноз у больных сепсисом, обусловленным *K. pneumoniae*

Оценили прогноз у 398 пациентов с сепсисом, обусловленными *K. pneumoniae*, госпитализированных в 2014-2019 годах, 223 мужчин и 175 женщин, средний возраст которых составил $49,2 \pm 1,3$ лет, 177 онкогематологических пациентов и 221 больного с иными преморбидными состояниями. Летальный исход наступил у 201 (50,5%) пациента в течение 30 суток от начала заболевания, 30-дневная летальность составила 39,9% среди онкогематологических пациентов и 58,8% среди больных с иными патологиями ($p=0,0002$).

Среди исследованных случаев сепсиса 224 (56,3%) эпизода были обусловлены *K. pneumoniae*, резистентной к меропенему, которые были выявлены у 103 онкогематологических больных и 121 пациента с иными основными диагнозами. В течение 30 суток от начала инфекции скончался 131 (58,5%) больной, 55 онкогематологических (30-дневная летальность 53,4%) и 76 пациентов с иными преморбидными состояниями (30-дневная летальность 62,8%), $p=0,1542$. Среди 174 пациентов, возбудитель сепсиса *K. pneumoniae* у которых не имел устойчивости к карбапенемам, 30-дневная летальность составила 40,2%, $p=0,0003$. В этой группе пациентов 74 больных имели злокачественные новообразования кроветворной системы, летальный исход в течение 30 дней наступил у 16 (21,6%) человек. Другие патологии внутренних органов имели 100 пациентов, 30-дневная летальность была зарегистрирована у 54 (54,0%) больных, $p<0,00001$.

Таким образом, 30-дневная летальность среди всех групп пациентов с сепсисом, обусловленным резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae* (n=224), составила 58,5%. Аналогичный показатель среди больных, возбудитель у которых не имел устойчивости к карбапенемам (n=174), составил 40,2%, p=0,0003.

6.2 Клинические особенности и терапия сепсиса и бактериемии, обусловленных *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов

6.2.1 Клинические особенности сепсиса и бактериемии, обусловленных *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов

Оценили клинические проявления последовательных случаев бактериемии и сепсиса, обусловленных *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2019-2022 годах. Бактериемию диагностировали у 19 больных, 11 мужчин, 8 женщин, средний возраст которых был 45,9±3,5 лет. Диагноз сепсиса был установлен в 71 случае, у 34 мужчин и 37 женщин, средний возраст которых составил 46,6±1,9 лет.

Острый миелобластный лейкоз был основным диагнозом в 44 (48,4%), острый лимфобластный лейкоз в 12 (13,2%), хронический миелолейкоз в 13 (14,3%), В-клеточная лимфома в 12 (13,2%), миеломная болезнь в 4 (4,4%), лимфогранулематоз в 3 (3,3%), острый промиелоцитарный лейкоз в 1 (1,1%), хронический волосатоклеточный лейкоз в 1 (1,1%) случае бактериемии и сепсиса, как показано в таблице 6.

Таблица 6 – Основные заболевания у онкогематологических пациентов с клебсиеллезными бактериемией и сепсисом в 2019-2022 годах

Основной диагноз	Клебсиеллезный сепсис	Сепсис, чувствительная к карбапенемам <i>K. pneumoniae</i>	Сепсис, резистентная к карбапенемам <i>K. pneumoniae</i>	Бактериemia	Итого
ОМЛ	37	12	25	7	44
ОЛЛ	8	3	5	4	12
ХМЛ	10	4	6	3	13
Л	10	2	8	2	12
Х	3	2	1	0	3
ОпроМЛ	1	0	1	0	1
ХВЛ	1	1	0	0	1
ММ	1	1	0	3	4
Итого	71	25	46	19	90

Клебсиеллезный сепсис диагностировали у 71 (79,1%) больного, в том числе 37 (51,4%) пациентов с острым миелобластным лейкозом, 8 (11,1%) – острым лимфобластным лейкозом, 10 (13,9%) – хроническим миелолейкозом, 10 (13,9%) – В-клеточными лимфомами, 3 (4,2%) – лимфогранулематозом, 1 (1,4%) – множественной миеломой, 1 (1,4%) – промиелоцитарным лейкозом и 1 (1,4%) – хроническим волосатоклеточным лейкозом.

Бактериemia выявили у 19 (20,9%) больных, включая 7 (36,8%) пациентов с острым миелобластным лейкозом, 4 (21,1%) – острым лейкобластным лейкозом, 4 (21,1%) – хроническим миелолейкозом, 2 (10,5%) – В-клеточной лимфомой, 3 (15,8%) больных множественной миеломой.

Сепсис был обусловлен резистентными к карбапенемам микроорганизмами у 46 пациентов, 20 мужчин, 26 женщин, средний возраст $47,2 \pm 2,4$ года. Возбудитель не был резистентен к карбапенемам у 25 больных, 14 мужчин, 11 женщин, средний возраст $45,5 \pm 3,4$ года.

30-дневная летальность в группе пациентов с сепсисом, обусловленным чувствительными к карбапенемам *K. pneumoniae*, составила 36,6%, в группе больных с резистентным к карбапенемам возбудителем – 52,2% ($p=0,2184$). Септический шок развился у 7 (26,9%) больных в первой группе и 16 (34,8%) пациентов во второй группе, $p=0,6022$. Все больные с бактериемией были живы через 30 дней от начала заболевания, 30-дневная летальность составила 0%.

При развитии бактериемии, обусловленной *K. pneumoniae*, тяжесть состояния пациентов при оценке по шкале SOFA не превышала 1 балла, сознание было ясным у 19 (100%) пациентов. Артериальное давление у пациентов находилось в широком диапазоне от 90/55 мм рт. ст. до 150/100 мм рт. ст., в среднем систолическое артериальное давление составило $118 \pm 3,3$ мм рт. ст., диастолическое $72 \pm 2,4$ мм рт. ст. Частота дыхания находилась в диапазоне от 14 дыханий в минуту до 22 дыханий в минуту, составляя в среднем $16 \pm 0,4$ дыханий в минуту. Температура тела была субфебрильной или фебрильной, достигала $40,0$ °С, средняя температура тела составила $38,3$ °С $\pm 0,2$ °С, эпизоды лихорадки выше 38 °С не зависели от времени суток. Уровень тромбоцитов в периферической крови составил от $6,0 \times 10^9$ /л до $294,0 \times 10^9$ /л, в среднем $65,0 \pm 21,6 \times 10^9$ /л, лейкоцитов от 0,0 до $10,5 \times 10^9$ /л, в среднем $3,0 \pm 0,9 \times 10^9$ /л. Средний уровень общего билирубина составлял $15,2 \pm 2,9$ мкмоль/л (диапазон 4,7 мкмоль/л – 63,0 мкмоль/л), креатинина $23,2 \pm 5,3$ мкмоль/л (диапазон 44,0 мкмоль/л – 145,3 мкмоль/л). Средний уровень прокальцитонина составил $1,5 \pm 0,7$ нг/мл (диапазон 0,045-7,02 нг/мл), средний уровень С-реактивного белка $98,4 \pm 19,1$ мг/л (диапазон 0,63-279,56 мг/л). Уровень глюкозы составлял $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л (диапазон 4,4-7,8 ммоль/л), лактата $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л (диапазон 0,5-4,7 ммоль/л).

При развитии сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, тяжесть состояния пациентов при оценке по шкале SOFA составила $6,7 \pm 0,4$ баллов (диапазон 2-18 баллов). Сознание было ясным у 58 (81,7%), в состоянии медицинской седации было 9 (12,7%) человек, оглушение 1 степени наблюдали у 3 (4,2%) и кому у 1 (1,4%) пациента. Артериальное давление у пациентов находилось в широком диапазоне от 70/30 мм рт. ст. до 175/110 мм рт. ст., в среднем систолическое артериальное давление составило $106,4 \pm 2,2$ мм рт. ст., диастолическое – $64,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений составила $109,3 \pm 3,3$ в мин, в диапазоне от 64 в минуту до 178 в минуту. Частота дыхания находилась в диапазоне от 14 дыханий в минуту до 40 дыханий в минуту, составляя в среднем $18,2 \pm 0,5$ дыханий в минуту. Температура тела была субфебрильной у 2 (2,4%) или фебрильной – у 69 (97,2%) пациентов, достигала $39,7$ °С, средняя температура тела составила $38,5 \pm 0,1$ °С, эпизоды лихорадки выше 38 °С были независимы от времени суток. Уровень тромбоцитов в периферической крови составил от $2,0 \times 10^9$ /л до $204,0 \times 10^9$ /л, в среднем $24,3 \pm 4,5 \times 10^9$ /л, лейкоцитов от 0,0 до $181,6 \times 10^9$ /л, в среднем $3,9 \pm 2,6 \times 10^9$ /л. Средний уровень общего билирубина составлял $34,4 \pm 5,0$ мкмоль/л, (диапазон 2,9-232,2 мкмоль/л), креатинина $96,3 \pm 8,2$ мкмоль/л (диапазон 20,8-411,0 мкмоль/л). Уровень прокальцитонина достигал $14,6 \pm 3,2$ нг/мл (диапазон 0,082-130,86 нг/мл), С-реактивного белка – $227,0 \pm 16,8$ мг/л (диапазон 11,3-738,0 мг/л). Уровень глюкозы составлял $6,5 \pm 0,2$ ммоль/л (диапазон 0,6-12,4 ммоль/л), лактата $2,8 \pm 0,4$ ммоль/л (диапазон 0,5-26,0 ммоль/л).

Среди 33 (46,5%) больных, которые скончались в течение 30 дней от начала сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, тяжесть состояния пациентов при оценке по шкале SOFA составила $7,9 \pm 0,6$ балла (диапазон 3-18 баллов). Артериальное давление у пациентов находилось в широком диапазоне от 70/30 мм рт. ст. до 160/110 мм рт. ст., в среднем систолическое артериальное давление составило $102,5 \pm 3,2$ мм рт. ст., диастолическое $60,3 \pm 2,6$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений составила $115,6 \pm 5,3$

в минуту, в диапазоне от 79 в минуту до 178 в минуту. Частота дыхания находилась в диапазоне от 14 дыханий в минуту до 40 дыханий в минуту, составляя в среднем $19,1 \pm 1,0$ дыханий в минуту. Температура тела была субфебрильной или фебрильной, достигала $39,5^\circ\text{C}$, фебрильная лихорадка наблюдалась у 30 (90,1%), температура тела составила $38,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Уровень тромбоцитов в периферической крови был $18,6 \pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $2 \times 10^9/\text{л} - 182 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов – $7,0 \pm 5,5 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $0,0 \times 10^9/\text{л} - 181,6 \times 10^9/\text{л}$). Общий билирубин в среднем составил $45,1 \pm 9,1$ мкмоль/л (диапазон 6,5-232,2 мкмоль/л), креатинин $116,0 \pm 14,6$ мкмоль/л (диапазон 20,8-411,0 мкмоль/л), глюкоза $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л (диапазон 0,6-11,4 ммоль/л), лактат $3,9 \pm 0,9$ ммоль/л (диапазон 0,5-26,0 ммоль/л). Уровень прокальцитонина достигал $18,7 \pm 5,2$ нг/мл (диапазон 0,362-130,860 нг/мл), С-реактивного белка $280,2 \pm 24,1$ мг/л (диапазон 42,65-738,0 мг/л).

Среди 38 пациентов, которые оставались в живых по истечению 30 дней от начала сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, тяжесть состояния пациентов при оценке по шкале SOFA составила $5,7 \pm 0,4$ балла ($p=0,04903$). Систолическое артериальное давление в среднем составило $109,8 \pm 2,9$ мм рт. ст. (диапазон 80-175 мм рт. ст.) ($p>0,05$), диастолическое – $61,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. (диапазон 35-100 мм рт. ст.) ($p>0,05$), частота сердечных сокращений была $102,2 \pm 3,6$ ударов в минуту, (диапазон 64-132 ударов в минуту), $p>0,05$, частота дыхания $17,5 \pm 0,4$ ($p>0,05$) дыхания в минуту (диапазон 14-25 дыхания в минуту), температура тела $38,5 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (диапазон 38,0-39,7) ($p>0,05$). Уровень тромбоцитов был $29,2 \pm 7,0 \times 10^9/\text{л}$ ($p>0,05$) (диапазон $4-204 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов $1,2 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $0-29 \times 10^9/\text{л}$), $p>0,05$. Общий билирубин $24,8 \pm 4,6$ мкмоль/л ($p>0,05$) (диапазон 2,9-135,5 мкмоль/л), креатинин $78,8 \pm 7,6$ мкмоль/л ($p>0,05$), (диапазон 39,9-279,0 мкмоль/л), глюкозы $6,4 \pm 0,3$ ммоль/л ($p>0,05$) (диапазон 4,1-12,4 ммоль/л), лактата $1,9 \pm 0,3$ ммоль/л (диапазон 0,7-8,7 ммоль/л), $p>0,05$. Уровень прокальцитонина достигал $10,8 \pm 3,7$ нг/мл (диапазон 0,082-100,0 нг/мл), $p>0,05$, С-реактивного белка $108,8 \pm 21,1$ мг/л (диапазон 11,3-586,1 мг/л), $p>0,05$.

6.2.2 Возможности антимикробной терапии при сепсисе и бактериемии, обусловленных *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов

Оценили резистентность возбудителя клебсиеллезного сепсиса и бактериемии к антибиотикам (таблица 7).

Таблица 7 – Резистентность к антибиотикам *K. pneumoniae* – возбудителя бактериемии и сепсиса у онкогематологических пациентов

Антибиотики	<i>K. pneumoniae</i> – возбудители бактериемии и сепсиса	<i>K. pneumoniae</i> чувствительные к карбапенемам	<i>K. pneumoniae</i> резистентные к карбапенемам
Ампициллин	96,7%	91,2%	100%
Пиперациллин	94,4%	85,3%	100%
Амоксиклав	87,8%	67,6%	100%
Тикарциллин-клавуланат	80,0%	47,1	100%
Пиперациллин-тазобактам	75,6%	38,2%	98,2%
Цефтазидим	81,1%	52,9%	98,2%
Цефепим	83,3%	64,7%	98,2%
Имипенем	62,2%	0%	100%
Меропенем	62,2%	0%	100%
Азтреонам	75,6%	55,9%	87,5%
Гентамицин	63,3%	29,4%	83,9%
Амикацин	58,9%	11,8%	87,5%
Ципрофлоксацин	78,9%	44,1%	100%

Продолжение таблицы 7

Антибиотики	<i>K. pneumoniae</i> – возбудители бактериемии и сепсиса	<i>K. pneumoniae</i> чувствительные к карбапенемам	<i>K. pneumoniae</i> резистентные к карбапенемам
Левифлоксацин	77,8%	41,2%	98,2%
Колистин	22,2%	0%	35,7%
Тигециклин	42,2%	14,7%	58,9%

Возбудитель бактериемии был резистентен к ампициллину, пиперациллину у 17 (89,5%) пациентов, амоксиклаву у 16 (84,2%), к пиперациллину-тазобактаму у 14 (73,7%), к цефалоспорином (цефтазидиму, цефцефтриаксону, цефотаксиму и цефепиму) у 16 (84,2%), к ципрофлоксацину, левифлоксацину у 13 (68,4%), к гентамицину у 13 (68,4%), к тобрамицину у 14 (73,7%), амикацину у 7 (36,8%) больных. Резистентность возбудителя к карбапенемам наблюдали у 10 (52,6%), к азтреонаму у 14 (73,7%), к тигециклину у 10 (52,6%) и колистину у 4 (21,1%) пациентов. Панрезистентны были 3 (15,6%) возбудителя бактериемии.

Чувствительные к карбапенемам возбудители сепсиса демонстрировали резистентность к ампициллину у 24 (96,0%), пиперациллину у 22 (88,0%), амоксиклаву у 17 (68,0%), тикарциллину-клавуланату у 11 (44,0%), пиперациллину-тазобактаму у 8 (32,0%), к цефтазидиму у 11 (44,0%), к цефотаксиму и цефтриаксону у 17 (68,0%), к цефепиму у 15 (60,0%), к азтреонаму у 13 (52,0%), к гентамицину у 6 (24,0%), к тобрамицину у 9 (36,0%), к амикацину у 3 (12,0%), к ципрофлоксацину у 12 (48,0%), к левифлоксацину у 11 (44,0%), к тигециклину у 2 (10,0%). Все штаммы были чувствительны к колистину.

Все резистентные к карбапенемам возбудители сепсиса были устойчивы к пенициллинам и цефалоспорином, 41 (89,1%) – к азтреонаму,

38 (82,6%) к гентамицину, 44 (95,6%) к тобрамицину, 42 (91,3%) к амикацину, 46 (100%) к ципрофлоксацину, 45 (97,8%) к левофлоксацину, 17 (37,0%) к колистину, 26 (59,0%) к тигециклину. Панрезистентны были 12 (26,1%) возбудителей сепсиса, вызванного резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*.

6.2.3 Лечение клебсиеллезного сепсиса и бактериемии у онкогематологических пациентов с применением комбинированной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом

Лечение бактериемии проводили комбинированной терапией цефтазидимом-авибактамом (6 000 мг цефтазидима и 1 500 мг авибактама в сутки) и азтреонамом в суточной дозе 8,0 г в сутки 8 (42,1%) больным, альтернативными антибиотиками – 11 (57,9%) пациентам. В ответ на введение цефтазидима-авибактама и азтреонама у 1 пациента развился инфекционно-токсический шок, который был успешно купирован проведением стандартных реанимационных мероприятий. Проводимая терапия и сроки ее назначения не имели влияния на прогноз заболевания: 30-дневная летальность при бактериемии составила 0%.

Сравнили результаты лечения клебсиеллезного сепсиса у больных, получавших комбинированную терапию цефтазидимом-авибактамом (6 000 мг цефтазидима и 1 500 мг авибактама в сутки) и азтреонамом в суточной дозе 8,0 г в сутки (первая группа пациентов) и у больных, не получавших эту комбинацию препаратов (вторая группа пациентов).

Первую группу составили 37 пациентов, 14 мужчин, 23 женщины, средний возраст $43,1 \pm 2,6$ года. При развитии сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, тяжесть состояния пациентов при оценке

по шкале SOFA составила $6,5 \pm 0,4$ балла. Систолическое артериальное давление в среднем составило $105,5 \pm 3,1$ мм рт. ст. (диапазон 80-175 мм рт. ст.), диастолическое – $64,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. (диапазон 30-100 мм рт. ст.), частота дыхания $17,5 \pm 0,4$ дыхания в минуту (диапазон 14-25 дыхания в минуту), частота сердечных сокращений – $110,4 \pm 4,4$ ударов в минуту (диапазон 64-178 ударов в минуту), температура тела $38,5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,4 \text{ }^\circ\text{C}$ (диапазон $37,9$ - $39,7 \text{ }^\circ\text{C}$). Уровень тромбоцитов был $20,5 \pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон 3 - $204 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов $1,2 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон 0 - $29 \times 10^9/\text{л}$). Общий билирубин $28,6 \pm 5,7$ мкмоль/л (диапазон $2,9$ - $182,6$ мкмоль/л), креатинин $92,4 \pm 12,3$ мкмоль/л (диапазон $43,3$ - 411 мкмоль/л), глюкозы $6,4 \pm 0,4$ ммоль/л (диапазон $3,67$ - $12,4$ ммоль/л), лактата $2,1 \pm 0,3$ ммоль/л (диапазон $0,5$ - $11,1$ ммоль/л). Уровень прокальцитонина достигал $14,1 \pm 3,6$ нг/мл (диапазон $0,362$ - $100,0$ нг/мл), С-реактивного белка $254,7 \pm 24,3$ мг/л (диапазон $11,31$ - $738,0$ мг/л.). При повторном исследовании крови у всех пациентов фиксировали эрадикацию возбудителя.

Вторую группу составили 34 пациента, 20 мужчин, 14 женщин, средний возраст $50,0 \pm 2,8$ лет ($p > 0,05$). При развитии сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, тяжесть состояния пациентов при оценке по шкале SOFA составила в среднем $6,9 \pm 0,6$ балла ($p > 0,05$). Систолическое артериальное давление в среднем составило $107,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. (диапазон 70-160 мм рт. ст.), $p > 0,05$, диастолическое – $64,4 \pm 2,4$ мм рт. ст. (диапазон 35-110 мм рт. ст.), $p > 0,05$, частота дыхания $19,1 \pm 1,0$ дыхания в минуту (диапазон 14-40 дыхания в минуту), $p > 0,05$, частота сердечных сокращений составила $108,7 \pm 5,0$ ударов в минуту (диапазон 70-158 ударов в минуту), $p > 0,05$, температура тела $38,4 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (диапазон $36,9$ - $39,5 \text{ }^\circ\text{C}$), $p > 0,05$. Уровень тромбоцитов был $28,8 \pm 8,3 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $2,0$ - $182,0 \times 10^9/\text{л}$), $p > 0,05$, лейкоцитов $6,8 \pm 5,4 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $0,0$ - $181,6 \times 10^9/\text{л}$), $p > 0,05$. Общий билирубин $40,9 \pm 8,5$ мкмоль/л (диапазон $7,4$ - $232,0$ мкмоль/л), $p > 0,05$, креатинин $100,7 \pm 10,9$ мкмоль/л (диапазон $20,8$ - $320,0$ мкмоль/л) $p > 0,05$, глюкозы $6,6 \pm 0,3$ ммоль/л (диапазон $0,6$ - $11,4$ ммоль/л) $p > 0,05$, лактата

3,4±0,8 ммоль/л (диапазон 0,5-26,0 ммоль/л), $p>0,05$. Уровень прокальцитонина достигал 15,3±5,6 нг/мл (диапазон 0,082-130,86 нг/мл), $p>0,05$, С-реактивного белка 196,8±22,5 мг/л (диапазон 15,3-467,0 мг/л), $p>0,05$.

Вторая группа пациентов получала разнородную, как правило, комбинированную терапию антибиотиками, относящимися к различным классам: меропенем (М), имипенем-циластатин (И), пиперациллин-тазобактам (ПТ), цефоперазон-сульбактам (ЦС), цефтолозан-тазобактам (ЦТ), цефазидим-авибактам (ЦА), азтреонам (Аз), амикацин (А), котримоксазол (К), полимиксин В (ПВ), тигециклин (Т), фосфомицин (Ф). Перечень антибиотиков, примененных для лечения пациентов из второй группы, представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Препараты, примененные у пациентов второй группы

Количество больных, чел.	М	И	Аз	ЦС	ЦТ	ЦА	ПТ	А	К	Ф	Т	ПВ
1	+							+	+			
1		+							+	+		+
2	+							+				+
1	+									+		+
2				+								
2	+										+	
1									+		+	
1							+				+	+
1									+			
1		+						+				
1	+							+			+	

Продолжение таблицы 8

Количество больных, чел.	М	И	Аз	ЦС	ЦТ	ЦА	ПТ	А	К	Ф	Т	П В
2		+										
1	+						+			+	+	
1									+		+	+
1						+	+	+				
1			+								+	+
1	+					+						
6										+	+	+
1						+						
1			+		+						+	+
1	+											+
1								+		+	+	+
1			+							+	+	+
1		+					+			+		

Меропенем применяли в дозе 3 000 мг в сутки, имипенем/циластатин в дозе 3 000 мг в сутки имипенема и 3 000 мг в сутки циластатина, амикацин в дозе 500-1000 мг в сутки, полимиксин В в дозе 200 мг в сутки, тигециклин в дозе 100-200 мг в сутки, фосфомицин в дозе 12-24 г в сутки, амикацин в дозе 1 г в сутки, ко-тримоксазол в дозе 480 мг в сутки, цефтазидим-авибактам в дозе 6 000 мг в сутки цефтазидима и 1 500 мг в сутки авибактама, пиперациллин-тазобактам в дозе 18 г в сутки, цефоперазон-сульбактам в дозе 4-8 г в сутки, цефтолозан-тазобактам в дозе 4,5-9 г в сутки, азтреонам в дозе 8,0 г в сутки.

Рассчитали раннюю летальность, непосредственно связанную с инфекционным процессом, у пациентов первой группы, получавших терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом и у пациентов второй группы, получавших терапию альтернативными антибиотиками. Среди больных первой группы 7-дневная летальность составила 8,1%, среди пациентов второй группы – 41,2% ($p=0,0023$). 10-дневная летальность среди больных сепсисом, обусловленным карбапенем-резистентным возбудителем, получавших терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом была 13,8%, у пациентов не получавших эту схему – 58,8%, $p=0,0024$. Статистически достоверных различий в 30-дневной летальности между пациентами первой и второй групп не обнаружили. Однако, 30-дневная летальность среди пациентов, получивших исследуемую схему лечения в качестве ранней эмпирической терапии (в первые 2 суток от начала сепсиса) составила 11,1%, среди пациентов, которым эта терапия была назначена поздно, через 5 и более суток от начала заболевания – 70,6% ($p=0,0112$). В течение 10 суток от начала сепсиса все пациенты, получившие раннюю эмпирическую терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом были живы, 10-дневная летальность составила 0%. Среди пациентов, находившихся на альтернативной антибактериальной терапии 10-дневная летальность составила 41,2%, $p=0,0204$.

Пример

Я., 60 лет, был госпитализирован в гематологическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова 17.10.2019 с диагнозом первичная лимфома центральной нервной системы (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с экспрессией bcl-2, bcl-6 и поражением правой лобной и теменной долей головного мозга, впервые выявленной в сентябре 2019 года. Состояние после остеопластической краниотомии в правой височной области, микрохирургического удаления опухоли. Сопутствующими заболеваниями были конвекситальная менингиома правой лобной доли и эссенциальная артериальная гипертензия III степени, 3 стадии. После нейрохирургического

вмешательства постоянно получал глюкокортикостероиды. По поводу основного заболевания с 19.10.2019 по 23.10.2019 года провели полихимиотерапию (ритуксимаб, метотрексат, цитарабин) одновременно со ступенчатой деэскалацией терапии глюкокортикостероидами и назначением филграстина с 24.10.2019 по 31.10.2019. Среди наиболее тяжелых осложнений метотрексат-индуцированное острое почечное повреждение, возможный инвазивный микоз легких, по поводу которого получал вориконазол.

С 09.11.2019 начата полихимиотерапия ретуксимабом и метотрексатом с одновременной активацией гемопоэза лейковаринном. Ночью 16.11.19 в 00:40 часов у пациента развился эпизод лихорадки с ознобом, повышением температуры тела до 38,8 °С с отсутствием ответа на антипиретики, олигурии, дестабилизации гемодинамики (пульс 118 ударов в минуту, артериальное давление 80/40 мм ртутного столба), что потребовало поддержки вазопрессорами (норадреналин, допамин), стимуляции диуреза петлевыми диуретиками. Уровень лактата в артериальной крови составил 5,2 ммоль/л, прокальцитонина 0,2 нг/мл (днем 16.11.19 последний повысился до 100 нг/мл). Больному была выполнена мультиспиральная компьютерная томография легких, которая показала нарастание явлений застоя в малом круге кровообращения в виде утолщения междольковых перегородок в базальных отделах легких, появления дисковидных субсегментарных ателектазов, диффузного расширения сосудов легких; увеличение количества свободной жидкости в левом и правом легком. Сложилось представление о септическом шоке, ассоциированном с инфекцией, обусловленной карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, учитывая предшествующую колонизацию данным патогеном отделяемого полости рта и глотки, а также высокую частоту тяжелых осложнений, обусловленных этим возбудителем на отделении. В течение одного часа от момента появления лихорадки с ознобом были взяты пробы крови в анаэробный и аэробный флаконы для микробиологического исследования и инициирована терапия цефтазидимом-авибактамом в дозе 7,5 г/сутки и азтреонамом в дозе 8 г/сутки. Утром

16.11.19 наблюдали элевацию маркеров миокардиального повреждения (миоглобин – 173 нг/мл, тропонин 0,1 нг/мл). По данным эхокардиографии нарушений глобальной и регионарной сократимости не было. Клапанный аппарат не изменен. На фоне антибактериальной терапии с утра 16.11.19 лихорадка не рецидивировала. С 17.11.19 необходимости в вазопрессорной поддержке не было, уровень С-реактивного белка снизился с исходных 254 мг/л 16.11.19 до 156 мг/л. При микробиологическом исследовании выделенного из взятых проб крови штамма *K. pneumoniae* выявили резистентность возбудителя ко всем бета-лактамам, аминогликозидам, фторхинолонам, хлорамфениколу, нитрофурантоину и ко-тримоксазолу при сохраненной чувствительности к тигециклину. Пациент получал комбинированную терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом до 22.11.19 с положительным клиническим и микробиологическим эффектом.

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность острого начала сепсиса, обусловленного экстремально резистентным штаммом *K. pneumoniae*, сопровождающегося септическим шоком. Быстрое, в течение 1 часа назначение адекватной антибактериальной терапии комбинацией цефтазидима-авибактама и азтреонама после взятия проб крови для последующего микробиологического исследования обеспечило положительный прогноз для пациента, который был выписан из стационара 22.12.19 в удовлетворительном состоянии. За время госпитализации рецидивов эпизодов клебсиеллезного сепсиса не было. Данное наблюдение также подчеркивает необходимость быстрого эмпирического назначения схемы лечения на основе цефтазидима-авибактама и азтреонама, которая позволяет получить клинический эффект быстро, в течение считанных часов, хорошо переносится пациентами, эффективна против подавляющего большинства известных карбапенемаз. Взятые перед началом терапии пробы крови для последующего микробиологического исследования позволяют провести идентификацию возбудителя, оценить его чувствительность к антибиотикам и, при необходимости, скорректировать антимикробную терапию.

6.3 Обсуждение

При исследовании прогноза при клебсиеллезном сепсисе обнаружили высокий уровень 30-дневной летальности (50,5%). 30-дневная летальность по мнению специалистов с большей точностью отражает влияние тяжелой внутрибольничной инфекции на прогноз, чем общая летальность [122, 268, 269]. Среди пациентов с сепсисом, обусловленным карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, 30-дневная летальность составила 58,5%, у больных с чувствительным к карбапенемам возбудителем – 40,2%, $p=0,0003$. Следует отметить, что после введения в клиническую практику новой схемы антибактериальной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом среди онкогематологических пациентов статистически значимых отличий в показателях летальности у пациентов с чувствительным и резистентным к карбапенемам возбудителем не было.

Для выявления клинических особенностей клебсиеллезного сепсиса исследовали ряд клинико-лабораторных показателей. Для данного сепсиса были характерны высокие показатели шкалы SOFA, по которой оценивали тяжесть состояния пациентов, в среднем составившие $6,7 \pm 0,4$ баллов, а также высокий уровень прокальцитонина (средний уровень $14,6 \pm 3,2$ нг/мл) и С-реактивного белка (средний уровень $227,0 \pm 16,8$ мг/л) в сыворотке крови. Для выявления неблагоприятных прогностических признаков при развитии у пациентов клебсиеллезного сепсиса оценили различия объективных данных (баллов по шкале SOFA, уровней креатинина, лактата, прокальцитонина, С-реактивного белка и ряда других показателей) в группах пациентов, у которых летальный исход наступил в течение 30 дней от начала клебсиеллезного сепсиса, и у выздоровевших пациентов. Высокие уровни перечисленных показателей, по данным литературы, могут служить в качестве неблагоприятных прогностических признаков при развитии сепсиса у различных категорий больных [206, 214, 275, 266, 274, 276, 277, 291,

298, 316]. Так, высокий уровень лактата является неблагоприятным независимым предиктором при хирургическом септическом шоке, высокий уровень прокальцитонина, креатинина, уровень оценки тяжести состояния по шкале SOFA, превышающий 5 баллов, также расцениваются как факторы, неблагоприятного исхода инфекционных осложнений [169, 206, 296, 325]. В нашем исследовании клебсиеллезного сепсиса у онкогематологических пациентов единственным показателем, который достоверно различался в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозами заболевания был высокий уровень баллов по шкале SOFA, который был достоверно выше у больных с летальным исходом, наступившим в течение 30 дней от начала инфекции по сравнению с выжившими пациентами, $7,9 \pm 0,6$ и $5,7 \pm 0,4$ балла соответственно ($p=0,04903$). Оба показателя, тем не менее, были выше 5 баллов, которые обычно связывают с неблагоприятным прогнозом.

Прогноз заболевания при бактериемии был благоприятным у всех онкогематологических пациентов и не зависел от применяемой терапии и сроков ее назначения – 30-дневная летальность составила 0%.

При анализе эффективности терапии клебсиеллезного сепсиса у онкогематологических пациентов выявили преимущество схемы лечения, использующей комбинацию двух бета-лактамов – цефтазидима-авибактама (в дозе 6 000 мг цефтазидима и 1 500 мг авибактама в сутки) и азтреонама в дозе 8 000 мг в сутки. При своевременном назначении этой схемы положительного эффекта удалось добиться у 88,9% пациентов с сепсисом, что превышало эффективность применения других препаратов (54,6%). Оценили раннюю, 7-дневную летальность, непосредственно связанную с инфекционным процессом, у пациентов, получавших терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом (8,1%) и у пациентов второй группы, которых лечили альтернативными антибиотиками (41,2%), $p=0,0023$. 30-дневная летальность среди пациентов, получивших исследуемую схему лечения в качестве ранней эмпирической терапии (в первые 2 суток от начала

сепсиса) составила 11,1%, среди пациентов, которым эта терапия была назначена поздно, через 5 и более суток от начала заболевания – 70,6% ($p=0,0112$). 10-дневная летальность среди пациентов, получивших раннюю эмпирическую терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом составила 0%. Среди пациентов, находившихся на альтернативной антибактериальной терапии 10-дневная летальность составила 41,2%, $p=0,0204$. Проведение ранней эмпирической терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом позволило достоверно улучшить прогноз у онкогематологических пациентов с клебсиеллезным сепсисом. Клинический эффект от применения указанной терапии наблюдали в течение первых суток от начала лечения, эрадикация возбудителя наступила у всех пациентов, в том числе у 12 больных, возбудитель бактериемии или сепсиса у которых был *in vitro* резистентен к цефтазидиму-авибактаму и азтреонаму и имел 2 гена устойчивости к карбапенемам – *bla_{NDM-1}* и *bla_{OXA-48}*.

Таким образом, для клебсиеллезного сепсиса, по нашим наблюдениям, были характерны высокие баллы при оценке тяжести состояния по шкале SOFA, превышающие 5 баллов, отсутствие тахипноэ, сохранение нормальных уровней артериального давления у значительной части пациентов, тахикардия и повышение температуры до фебрильных цифр в различное время суток, высокие показатели прокальцитонина и С-реактивного белка. Наиболее важным условием, обеспечивавшим благоприятный исход заболевания, было проведение незамедлительной, т. е. ранней эмпирической терапии цефтазидимом-авибактамом в комбинации с азтреонамом, которые позволяли обеспечить антибактериальную активность в присутствии всех выявленных у госпитализированных пациентов генов карбапенемаз. Именно эту схему представляется возможным рекомендовать к широкому применению в качестве эмпирической терапии у пациентов с подозрением на клебсиеллезный сепсис в отделениях с высоким уровнем распространения этого осложнения, особенно при устойчивости возбудителей к карбапенемам. Применение этой схемы в качестве ранней

эмпирической терапии позволяет в кратчайшие сроки добиться положительного клинического и микробиологического эффекта, а также дает возможность, при необходимости, провести ее эскалацию или дезэскалацию в соответствии с полученными данными по микробиологическому обследованию пациента. Выделение культуры микроорганизмов рода *Klebsiella* из крови с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, как правило, занимает более 48 часов. Проведение молекулярно-генетического исследования с определением генов, кодирующих выработку карбапенемаз, является необходимым экспресс-тестом и расширяет возможности выбора адекватной терапевтической тактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование последовательных случаев тяжелых осложнений (пневмония, бактериемия и сепсис) у пациентов, находившихся на стационарном лечении в крупном медицинском центре в Санкт-Петербурге, аккумулирующем сложных пациентов из различных регионов Российской Федерации, проводили в два этапа. На первом этапе изучили распространение тяжелых клебсиеллезных осложнений в клинике внутренних болезней, определили вид *Klebsiella* spp., с наибольшей частотой вызывающий осложнения, эффективность различных лабораторных тестов в этиологической диагностике, оценили летальность и возможности проведения эффективной этиотропной терапии (2014-2019 годы). На втором этапе (2019-2022 год) провели исследование клинических особенностей бактериемии и сепсиса у онкогематологических пациентов, оценили влияние на прогноз различных режимов антибактериальной терапии.

На первом этапе исследования внутрибольничные пневмонии обусловленные *Klebsiella* spp. диагностировали у 612 (41,5%) пациентов из 1473 последовательных больных с нозокомиальными пневмониями различной этиологии, бактериемию и сепсис - у 486 (19,5%) пациентов из 2481 последовательного больного с бактериемией или сепсисом различной этиологии. Ведущую роль в развитии инфекционных осложнений играл вид *K. pneumoniae*, который вызвал 567 (92,6%) нозокомиальных пневмоний и 459 (94,4%) случаев бактериемии и сепсиса клебсиеллезной этиологии у госпитализированных пациентов. Другие виды *Klebsiella* spp. (*K. aerogenes*, *K. oxitoca*, *K. variicola*) при указанных тяжелых осложнениях были этиологическими агентами редко: обусловленные ими заболевания выявили за время наблюдения лишь у 72 (7,0%) пациентов. Таким образом, доминирующим патогеном среди возбудителей тяжелых клебсиеллезных осложнений был вид *K. pneumoniae*.

Для оптимизации этиотропной терапии тяжелых осложнений микробного генеза крайне важна оценка антимикробной резистентности возбудителей. Бета-лактамы на протяжении десятилетий были препаратами выбора для лечения тяжелых осложнений, обусловленных Грам-отрицательными возбудителями, что было обусловлено их мощным бактерицидным эффектом наряду с отсутствием токсичности по отношению к макроорганизму. При исследовании резистентности ведущего патогена *K. pneumoniae* к бета-лактамам выявили высокий процент резистентности к пенициллинам, в том числе ингибитор-защищенным пенициллинам и цефалоспорином 3-4 поколений на протяжении всего периода наблюдений. Резистентность к пиперациллину-тазобактаму, наиболее эффективному ингибитор-защищенному пенициллину составляла 77,7%, к цефалоспорином (цефтриаксону и цефотаксиму) – 83,2%, несколько ниже был уровень резистентности к цефтазидиму и цефепиму (77,5%), что может быть связано с их способностью ингибировать некоторые бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы класса D (оксациллиназы). В отношении последних, однако, их действие непостоянно, что и обуславливает относительно низкий процент различия действий между типичными представителями цефалоспоринов III поколения (цефотаксимом и цефтриаксоном) с одной стороны и цефтазидимом и цефепимом с другой.

Интересную динамику показала резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам. Частота карбапенем-резистентности среди *K. pneumoniae* достоверно возросла на протяжении 2014-2017 годов с 13,9% до 64,5% ($p < 0,00001$). В дальнейшем уровень резистентности достоверно не менялся. Карбапенемы, таким образом, начиная с 2017 года, более не могли рассматриваться как препараты выбора при терапии тяжелых осложнений клебсиеллезной этиологии в клинике внутренних болезней. При изучении возможности применения альтернативных антибиотиков в терапии пневмоний, бактериемии и сепсиса, обусловленных карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, у госпитализированных пациентов выявили

высокий уровень резистентности возбудителей к наиболее эффективным, по нашим данным, соединениям из групп фторхинолонов и аминогликозидов – левофлоксацину (98,1%) и амикацину (77,7%) – препаратам, обладающим бактерицидным действием и широко применяемым в практике для терапии внутрибольничных инфекций различной этиологии. При анализе резистентности *K. pneumoniae* к тигециклину и колистину выявили возрастание уровня резистентности к этим препаратам (с 9,0% в 2014 году до 35,6% в 2019 году и с 0% в 2014 году до 35,6% в 2019 году соответственно), что свидетельствовало о нежелательности широкого использования этих препаратов, особенно учитывая их высокую токсичность и преимущественно бактериостатический эффект тигециклина. Эти препараты в 2019 году не следовало назначать в качестве эмпирической терапии тяжелых клебсиеллезных осложнений. Проблема эмпирической терапии тяжелых осложнений, обусловленных *K. pneumoniae*, таким образом, разрешена к 2019 году не была.

Редкие возбудители тяжелых нозокомиальных клебсиеллезных пневмонии, бактериемии, сепсиса – *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. variicola* демонстрировали более низкий уровень резистентности к бета-лактамам, по сравнению с ведущим возбудителем – *K. pneumoniae*. Так, эти возбудители были резистентны к пиперациллину-тазобактаму у 20,8% пациентов, цефтазидиму у 25,0% пациентов за все время наблюдения. Среди этих возбудителей редко наблюдали резистентность к карбапенемам – у 6,9% больных. Таким образом, карбапенемы могли применяться для лечения значительной части выявленных случаев тяжелых осложнений, обусловленных этими микроорганизмами.

Для выявления механизмов резистентности возбудителей рода *Klebsiella* к карбапенемам была разработана тест-система по определению генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, основанная на полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации методом электрофореза, что позволяло провести типирование выявляемых

фрагментов ДНК. В 2012-2013 годах все случаи резистентности к карбапенемам у *K. pneumoniae* были обусловлены присутствием гена, кодирующего выработку карбапенемазы NDM-1, впервые выявленного нами в 2012 году. В дальнейшем, с 2014 года, в клиниках крупного медицинского центра в Санкт-Петербурге, аккумулирующего пациентов из различных регионов Российской Федерации, мы отметили появление у возбудителей клебсиеллезных инфекций *bla_{OXA-48}*, который ранее был выявлен в других регионах страны. С 2016 года *K. pneumoniae* с возрастающей частотой демонстрировала присутствие двух генов резистентности в одной культуре – *bla_{NDM-1}* и *bla_{OXA-48}*: 21,9% в 2016 году, 28,1% в 2019 году ($p > 0,05$), что могло свидетельствовать об активном обмене генами резистентности между микроорганизмами. С 2019 года мы зафиксировали появление *bla_{KPC-2}*. Все исследованные изоляты имели сходный набор бета-лактамаз (KPC-2+SHV+TEM). Это более характерно для ситуации доминирования фактора перевода пациентов из различных регионов Российской Федерации и лечебных учреждений в распространении резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам в стационаре. Устойчивость *K. pneumoniae* к карбапенемам затрудняла проведение эффективных терапевтических мероприятий при тяжелых нозокомиальных инфекциях. Следовательно, для снижения вероятности распространения карбапенем-резистентности среди микроорганизмов рода *Klebsiella* необходимо включить в перечень обязательных микробиологических исследований выявление носительства или инфекции, обусловленной устойчивыми к карбапенемам микроорганизмами на этапе, предшествующем госпитализации.

При изучении эффективности различных лабораторных тестов в видовой идентификации и определении чувствительности к карбапенемам *Klebsiella* spp. установили тождественность результатов, полученных методами MALDI-TOF масс-спектрометрия и секвенированием первых 500 нуклеотидов гена 16S рРНК для исследованных изолятов, что подтверждает валидность обоих методов в видовой идентификации

возбудителя. Последний позволял проводить идентификацию до подвида, что может иметь значение при проведении эпидемиологических исследований. Исследовали эффективность фенотипических тестов в выявлении резистентности к карбапенемам у *K. pneumoniae*. Модифицированный тест Ходжа в нашем исследовании показал крайне низкую эффективность в выявлении *bla*_{NDM-1} и *bla*_{OXA-48} и высокую эффективность в определении *bla*_{KPC-2}, который был широко распространен на американском континенте и редко определялся на территории Российской Федерации. В связи с недостаточной чувствительностью теста в выявлении наиболее распространенных в нашей стране генов резистентности (*bla*_{NDM-1} и *bla*_{OXA-48}), а также высокими временными затратами (от 16 часов) этот тест не может рекомендоваться для широкого применения в стационарах Российской Федерации. Тесты, направленные на выявление металло-бета-лактамаз (тест с дисками меропенема, дополнительно нагруженными ЭДТА), и тест, направленный на выявление карбапенемазы KPC (с дисками меропенема, дополнительно нагруженными бороновой кислотой) также отличались значительными временными затратами и, кроме того, не были информативны при наличии у возбудителя двух генов резистентности, например *bla*_{NDM-1} и *bla*_{OXA-48}. Тест с бороновой кислотой, как известно, кроме того, не позволяет дифференцировать хромосомные бета-лактамазы типа *bla*_{AmpC} и карбапенемазы KPC.

Тест Нордманна-Пуареля показал положительные результаты при наличии карбапенемаз любого класса, время исследования составляло 20-60 минут, что позволяет отнести этот метод к экспресс-тестам определения присутствия карбапенемаз у микроорганизмов рода *Klebsiella*. Его недостатком является невозможность дифференцировать различные классы карбапенемаз, вырабатываемых исследуемым микроорганизмом, что ограничивает его значение в клинической практике. Таким образом, для эффективной этиологической диагностики тяжелых осложнений, обусловленных микроорганизмами рода *Klebsiella*, необходимо применение

предложенной молекулярно-генетической методики, которая в нашем исследовании имела преимущество по сравнению с рутинными фенотипическими тестами. Данную методику можно рекомендовать к широкому применению, ее можно использовать при исследовании резистентных к карбапенемам культур микроорганизмов рода *Klebsiella* для определения молекулярных механизмов резистентности. Молекулярно-генетические методы обеспечивают информативную экспресс-диагностику присутствия карбапенемаз в культуре возбудителя, которая позволяет определить вид карбапенемазы, продуцируемой микроорганизмом, что имеет важное значение в выборе антимикробной терапии.

При анализе прогноза при наиболее тяжелом осложнении – сепсисе, обусловленном *K. pneumoniae*, выявили высокий уровень летальности (50,5%). Показали превышение уровня летальности у пациентов с сепсисом, обусловленным карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, по сравнению с микроорганизмами этого вида, чувствительными к карбапенемам: 30-дневная летальность среди всех групп пациентов с сепсисом, обусловленным резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae* (n=224), составила 58,5%. Аналогичный показатель среди больных, возбудитель у которых не имел устойчивости к карбапенемам (n=174), составил 40,2%, p=0,0003. Это делает особенно актуальными мероприятия, направленные как на предотвращение интродукции возбудителей, несущих гены карбапенем-резистентности, в стационары, так и направленные на предотвращение их распространения в отделениях.

В 2019 году отметили появление пан-резистентных штаммов *K. pneumoniae*, которые вызывали тяжелые нозокомиальные инфекции у пациентов. Изоляты демонстрировали резистентность ко всем исследованным классическими микробиологическими методами антибиотикам. В этом же году была предложена и применена схема лечения тяжелых клебсиеллезных осложнений, основанная на комбинации двух антимикробных препаратов – цефтазидима-авибактама и азтреонама. Первый

препарат имеет доказанную эффективность против *bla*_{KPC-2} и *bla*_{OXA-48} (за счет цефтазидима, эффективного против ферментов, подобных OXA-48, и авибактама, способного ингибировать *bla*_{KPC-2} и *bla*_{OXA-48}), второй – против металло-бета-лактамаз, в том числе *bla*_{NDM-1}. Именно эти гены резистентности были выявлены у всех исследованных резистентных штаммов в клинике. Они же определяют резистентность к карбапенемам у подавляющего большинства возбудителей тяжелых клебсиеллезных осложнений в Российской Федерации. При определении чувствительности классическими микробиологическими методами фенотипическая резистентность *K. pneumoniae* к цефтазидиму-авибактаму в случае с штаммами, имеющими два гена, кодирующих выработку карбапенемаз, была обусловлена присутствием *bla*_{NDM-1}. Резистентность к азтреонаму была обусловлена присутствием *bla*_{OXA-48} и, у некоторых штаммов, присутствием бета-лактамаз расширенного спектра, как правило, *bla*_{CTXM-15}.

При проведении второго этапа исследования оценили клинические проявления последовательных случаев бактериемии и сепсиса, обусловленных *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2019-2022 годах. Бактериемию диагностировали у 19 больных, 11 мужчин и 8 женщин, средний возраст которых был $45,9 \pm 3,5$ лет. Диагноз сепсиса был установлен в 71 случае, у 34 мужчин и 37 женщин, средний возраст $46,6 \pm 1,9$ лет.

Для клебсиеллезного сепсиса были характерны высокие показатели шкалы SOFA, по которой оценивали тяжесть состояния пациентов, в среднем составившие $6,7 \pm 0,4$ баллов, а также высокий уровень прокальцитонина ($14,6 \pm 3,2$ нг/мл) и С-реактивного белка ($227,0 \pm 16,8$ мг/л) в сыворотке крови. Для выявления неблагоприятных прогностических признаков при развитии у пациентов клебсиеллезного сепсиса оценили различия объективных данных (баллов по шкале SOFA, уровней креатинина, лактата, прокальцитонина, С-реактивного белка и ряда других показателей) в группах пациентов, у которых летальный исход наступил в течение 30 дней от начала

клебсиеллезного сепсиса, и у выздоровевших пациентов. Единственным показателем, который достоверно различался в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозами заболевания был высокий уровень баллов по шкале SOFA, который был достоверно выше у больных с летальным исходом, наступившим в течение 30 дней от начала инфекции по сравнению с выжившими пациентами, $7,9 \pm 0,6$ и $5,7 \pm 0,4$ балла соответственно ($p=0,04903$). Оба показателя, тем не менее, были выше 5 баллов, что обычно связывают с неблагоприятным прогнозом.

В группе онкогематологических пациентов с сепсисом, обусловленным чувствительными к карбапенемам *K. pneumoniae*, 30-дневная летальность составила 36,6%, в группе больных с резистентным к карбапенемам возбудителем – 52,2% ($p=0,2184$). Септический шок развился у 7 (26,9%) больных в первой группе и 16 (34,8%) пациентов во второй группе, $p=0,6022$. 30-дневная летальность у больных с бактериемией составила 0%.

Выбор антимикробной терапии был затруднен у всех пациентов в связи с высоким уровнем резистентности к подавляющему большинству антибиотиков, что подтверждалось классическими микробиологическими методами. Так, резистентность к карбапенемам составила 62,2%. Все резистентные к карбапенемам возбудители бактериемии и сепсиса были устойчивы к ципрофлоксацину, 55 (98,2%) к левофлоксацину, 49 (87,5%) – к азтреонаму, 37 (83,9%) к гентамицину, 49 (87,5%) к амикацину, 20 (35,7%) к колистину, 33 (58,9%) к тигециклину. Панрезистентны были 15 (26,8%) возбудителей бактериемии и сепсиса, вызванных резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*.

Лечение бактериемии проводили комбинированной терапией цефтазидимом-авибактамом (6000 мг цефтазидима и 1500 мг авибактама в сутки) и азтреонамом в суточной дозе 8,0 г в сутки 8 (42,1%) больным, альтернативными антибиотиками – 11 (57,9%) пациентам. В ответ на введение цефтазидима-авибактама и азтреонама у 1 пациента развился инфекционно-токсический шок, который был успешно купирован

проведением стандартных реанимационных мероприятий. Проводимая терапия и сроки ее назначения не имели влияния на прогноз заболевания: 30-дневная летальность при бактериемии составила 0%.

Сравнили результаты лечения клебсиеллезного сепсиса у 37 больных, получавших комбинированную терапию цефтазидимом-авибактамом (6 000 мг цефтазидима и 1 500 мг авибактама в сутки) и азтреонамом в суточной дозе 8,0 г в сутки (первая группа пациентов) и у 34 больных, не получивших эту комбинацию препаратов (вторая группа пациентов).

Совместное назначение цефтазидима-авибактама и азтреонама у пациентов, имеющих, в том числе, фенотипическую пан-резистентность ко всем антибиотикам, применяемым для терапии тяжелых инфекций, обусловленных Грам-отрицательными возбудителями, приводило к положительному клиническому и микробиологическому эффекту. Показательным было снижение ранней 7-дневной летальности в группе пациентов с клебсиеллезным сепсисом, получавшими комбинированную терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом по сравнению с больными, получавшими альтернативную антимикробную терапию (полимиксином В с тигециклином и фосфомицином в различных комбинациях, а также сочетанием одного и более из этих препаратов с меропенемом, амикацином или азтреонамом) – 8,1% и 41,2% соответственно ($p=0,0023$) Ключевым моментом в улучшении прогноза у пациентов при использовании предложенной схемы лечения было ее раннее эмпирическое назначение. Больные, получившие эту схему лечения в качестве эмпирической терапии в течение первых 2 суток от начала клебсиеллезного сепсиса, имели достоверно более низкий уровень 30-дневной летальности (11,1%) по сравнению с пациентами, которым она была применена в качестве этиотропной терапии через 5 и более суток от начала заболевания (70,6%, $p=0,0112$). Следует отметить, что среди пациентов с сепсисом, обусловленными *K. pneumoniae*, получивших рассматриваемое лечение в течение первых 2 суток, полностью отсутствовала 10-дневная летальность,

применение альтернативных препаратов сопровождалось высоким уровнем 10-дневной летальности (41,2%), $p=0,0204$. Важно также подчеркнуть быстрый клинический эффект от проведения указанной терапии, который у всех пациентов наступал в первые сутки от начала лечения. Это позволяет рекомендовать схему лечения, основанную на сочетанном применении цефтазидима-авибактама и азтреонама в качестве ранней эмпирической терапии в онкогематологических отделениях с значительной частотой тяжелых осложнений клебсиеллезной этиологии с последующей коррекцией терапии после микробиологического исследования возбудителей с применением культуральных и молекулярно-генетических технологий.

ВЫВОДЫ

1. Тяжелые клебсиеллезные осложнения (пневмония, бактериемия, сепсис) выявляли в клинике внутренних болезней часто: на протяжении 6-летнего периода наблюдения *Klebsiella* spp. обусловили развитие 41,5% последовательных случаев пневмонии и 19,5% случаев бактериемии и сепсиса у госпитализированных пациентов. *Klebsiella pneumoniae* являлась этиологическим агентом 92,6% клебсиеллезных пневмоний и 94,4% бактериемии и сепсиса.

2. Сепсис, обусловленный *K. pneumoniae*, сопровождался высоким уровнем 30-дневной летальности (50,5%), которая составила 58,5% среди пациентов с резистентным к карбапенемам возбудителем; 30-дневная летальность среди больных с чувствительным к карбапенемам возбудителем была ниже – 40,2% ($p=0,0003$).

3. Возможности выбора эффективной антимикробной терапии ограничивал высокий уровень приобретенной резистентности *K. pneumoniae*, возбудителя пневмонии и бактериемии или сепсиса к карбапенемам – 58,0% и 54,7% соответственно. Для устойчивых к карбапенемам возбудителей была характерна резистентность к альтернативным антибиотикам: ципрофлоксацину 100,0% и 98,8%, амикацину 79,8 и 74,9%, азтреонаму 70,0% и 78,9%, колистину 14,5% и 13,9%, тигециклину 32,7% и 31,5% соответственно.

4. Метод MALDI-TOF масс-спектрометрии и секвенирование первых 500 нуклеотидов гена 16S рНК по Сэнгеру показали тождественные результаты при видовой идентификации *Klebsiella* spp., последний позволял проводить идентификацию до подвида. Молекулярно-генетическая методика определения генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, имела преимущество по сравнению с традиционными фенотипическими методами определения чувствительности карбапенем-резистентных возбудителей

к некоторым бета-лактамам (цефтазидим-авибактам, азтреонам) для выбора терапевтической тактики.

5. Применение ранней эмпирической терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом позволило улучшить прогноз при клебсиеллезном сепсисе у онкогематологических пациентов: 30-дневная летальность (11,1%) была достоверно ниже по сравнению с поздним назначением препаратов (70,6%), $p=0,0112$, у пациентов полностью отсутствовала 10-дневная летальность. Применение альтернативных препаратов сопровождалось высоким уровнем 10-дневной летальности (41,2%), $p=0,0204$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клиниках внутренних болезней необходимо проводить регулярный мониторинг резистентности возбудителей тяжелых клебсиеллезных осложнений к антимикробным препаратам.

2. При обследовании госпитализированных пациентов с фебрильной лихорадкой, обусловленной клебсиеллами, рекомендуется применение предложенной тест-системы для выявления генов, кодирующих продукцию карбапенемаз – *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, которая позволяет детектировать продукты амплификации методом электрофореза.

3. В онкогематологических отделениях с высокой частотой тяжелых осложнений, обусловленных *K. pneumoniae*, в качестве ранней эмпирической терапии целесообразно применять комбинированную терапию цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	– амикацин
Аз	– азтреонам
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
И	– имипенем-циластатин
ИСМП	– инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
К	– котримоксазол
КОЕ	– колониеобразующие единицы
Л	– В-клеточная лимфома
М	– меропенем
ММ	– множественная миелома
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ОпроМЛ	– острый промиелоцитарный лейкоз
ПВ	– полимиксин В
ПТ	– пиперациллин-тазобактам
Т	– тигециклин
Х	– лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)
ХВЛ	– хронический волосатоклеточный лейкоз
ХМЛ	– хронический миелолейкоз
Ф	– фосфомицин
ЦА	– цефазидим-авибактам
ЦС	– цефоперазон-сульбактам
ЦТ	– цефтолозан-тазобактам
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
EUCAST	– Европейский комитет по тестированию чувствительности к антибиотикам

- MALDI-TOF масс-спектрометрия – времяпролетная масс-спектрометрия
с лазерной десорбцией/ионизацией с помощью матрикса
- SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score, динамическая оценка
выраженности органной недостаточности
- Spp. – species

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеевец, В.А. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. / В.А. Агеевец, И.В. Агеевец, С.В. Сидоренко // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 450-460.
2. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России / А.Ю. Кузьменков, А.Г. Виноградова, И.В. Трушин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 198-204.
3. Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области / О.Ю. Куцевалова, Ю.Ю. Козель, Д.А. Розенко [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 143-148.
4. Антибиотикорезистентность. Вызов современности. / А.Д. Даудова, Ю.З. Демина, Г.Н. Генатуллина [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 3-4. – С. 66-75.
5. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования марафон 2015-2016 / М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Н.В. Иванчик [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 147-159.
6. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М.В. Эйдельштейн, М.В. Сухорукова, Е.Ю. Склеенова [и др.] //

- Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 1. – С.49-56.
7. Баранцевич, Е.П. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. / Е.П. Баранцевич, Н.Е. Баранцевич // Трансляционная медицина. – 2014. – № 3. – С. 23-28.
 8. Баранцевич, Е.П. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге / Е.П. Баранцевич, Н.Е. Баранцевич, Е.В. Шляхто // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 196-199.
 9. Виноградова, А.Г. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae* / А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 181-186.
 10. Влияние сотовых телефонов медицинского персонала на распространение проблемных резистентных микроорганизмов / В.С. Гороховский, Е.В. Слободенюк, М.Ю. Бобровникова, С.В. Дьяченко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 302-305.
 11. Влияние условий культивирования на интенсивность биоплёнокообразования штаммами *Klebsiella pneumoniae* / Н.И. Игнатова, Н.А. Александрова, М.И. Заславская, Д.В. Абрамычева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 8. – С. 512-515.
 12. Генетическая характеристика клинических изолятов клебсиелл, циркулирующих в Новосибирске / А.В. Бардашева, Н.В. Фоменко, Т.В. Калымбетова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 234-245.
 13. Гомон, Ю.М. Проблемы оценки экономической эффективности антимикробных препаратов: опыт Российской Федерации / Ю.М. Гомон, А.С. Колбин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 23-29

14. Гордина, Е.М. Активность биопленки в отношении меропенем-устойчивых *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* / Е.М. Гордина, С.А. Божкова, В.В. Шабанова // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 3-4. – С. 23-28.
15. Гординская, Н.А. Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов. Здоровье населения и среда обитания / Н.А. Гординская, Е.В. Борискина, Д.В. Кряжев // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2021. – Т. 4. – С. 50-56.
16. Гординская, Н.А. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода / Н.А. Гординская, Е.В. Борискина, Д.В. Кряжев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 268-272 .
17. Действие анолита на патогенную микрофлору / Д.Н. Куклин, С.Н. Стяжкина, М.К. Иванова [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 5-6. – С. 10-13
18. Динамика образования биоплёнок клинически значимыми штаммами условно-патогенных бактерий / К.О. Ситникова, У.М. Немченко, Н.М. Воропаева [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2022. – Т. 7, № 5-1. – С. 119-128.
19. Изучение связи маркеров антибиотикорезистентности с маркерами вирулентности у NDM-положительных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в различных водах и локусах человека / Г.В. Пай, Д.В. Ракитина, М.А. Сухина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 12. – С. 1366-1371.
20. Карпова, Е.В. Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella*

- pneumoniae* / Е.В. Карпова, Д.В. Тапальский // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11-12. – С. 16-21.
21. Кисиль, О.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? / О.В. Кисиль, Н.И. Габриэлян, В.В. Малеев // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 1. – С. 90-95.
 22. Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST / М.Ю. Жилинский, Н.В. Мухина, И.С. Комарова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 100-105.
 23. Клясова, Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови / Г.А. Клясова // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 92-107.
 24. Козлов, Р.С. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 310-315.
 25. Козлов, Р.С. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий / Р.С. Козлов, О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 24-34.
 26. Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.А. Рогачева, М.О. Попова, А.А. Синяев [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 2, № 4. – С. 375-382.
 27. Крапивин, В.А. Внутрибольничные инфекции как следствие экономии денежных средств в учреждениях здравоохранения / В.А. Крапивин,

- В.С. Кротикова, К.А. Кокотеева // Актуальные проблемы управления здоровьем населения : сборник научных трудов III Всероссийской научно-практической конференции / под общей редакцией И.А. Переслегиной, В.М. Леванова. – 2020. – С. 270-274.
28. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский сепсис Форум» «диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» / В.Б. Белобородов, В.Г. Гусаров, А.В. Дехнич [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 52-83.
29. Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных / О.Е. Хохлова, И.А. Ларионова, О.В. Перьянова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. Т. 11, № 2. – С. 324-336.
30. Молекулярно-генетическая характеристика механизмов антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови и ликвора у детей / З.З. Садеева, И.Е. Новикова, Р.А. Шакирзянова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 388-399.
31. Назаров, П.А. Помпы множественной лекарственной устойчивости как краеугольный камень резистентности бактерий / П.А. Назаров, А.М. Кузнецова, М.В. Каракозова // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 215-223.
32. Назначение / отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический

- континуум в реальной клинической практике / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 109-118.
33. Невежина, А.В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам / А.В. Невежина // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 95-105.
34. Новые возможности в борьбе с патогенными микроорганизмами / И.Г. Шемякин, В.В. Фирстова, Н.К. Фурсова [и др.] // Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 11. – С. 1615-163.
35. Определение эффективности антибактериальной терапии путём проведения терапевтического лекарственного мониторинга / А.М. Казанова, М.С. Ченкуров, А.А. Копайло [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 3-4. – С. 29-33.
36. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. / Н. Б. Найговзина, А. Ю. Попова, Е. Е. Бирюкова [и др.] // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 17-26.
37. Особенности антибиотикорезистентности по данным микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре / Л.Ю. Кулагина, И.Р. Валиуллина, Э.Р. Кадысева, А.А. Шикалева // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 79-83.
38. Оценка микробного загрязнения смартфонов медицинских работников. / Н.А. Степанов, Т.В. Рукоосуева, Е.Н. Бочанова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 83-88.
39. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в отношении *Klebsiella pneumoniae* / А.Б.С. Хмидет, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 1-2. – С. 22-26.

40. Оценка чувствительности клинических изолятов *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий) / М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, И.В. Трушин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 264-278.
41. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D / М.П. Суворова, И.Н. Сычев, О.В. Игнатенко [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11-12. – С. 36-45.
42. Попов, Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз / Д.А. Попов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 125-133.
43. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП / С.Д. Митрохин, О.Е. Орлова, И.В. Гостева, А.С. Шкода // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 9-10. – С. 21-27.
44. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Ю.А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220-225.
45. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. / И.В. Чеботарь, Ю.А. Бочарова, И.В. Подопригора, Д.А. Шагин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 4-19.
46. Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ / А.Ю. Кузьменков, А.Г. Виноградова, И.В. Трушин, Р.С. Козлов // Клиническая

- микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 31-38.
47. Региональные особенности микробного пейзажа в отделении реанимации и интенсивной терапии / Д.А. Балоева, Ж.Б. Этезова, З.А. Камбачокова [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 11-12. – С. 35-38.
48. Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией / С.А. Божкова, Е.М. Гордина, О.В. Шнейдер [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 47-52.
49. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4-11.
50. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп / В.А. Агеевец, О.С. Сулян, А.А. Авдеева [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1-2. – С. 9-15.
51. Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у реципиентов костного мозга / О.А. Орлова, Н.А. Юмцунова, Т.А. Семененко, А.В. Ноздрачева // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 126-132.
52. Фесенко, О.В. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) / О.В. Фесенко, С.Н. Швайко // Практическая пульмонология. – 2019. - № 1. – С. 22-31.
53. Характеристика госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре / И.В. Белова, А.Г. Точилина, И.В. Соловьева [и др.] // ЗНиСО. – 2019. – Т. 317, № 8. – С. 25-29.

54. Хрянин, А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления. / А.А. Хрянин // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5-6. – С. 70-77.
55. Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда? / О.У. Стецюк, И.В. Андреева, А.У. Лекманов, Е.В. Хайкина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 173-183.
56. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лктамазы расширенного спектра и металло- β -лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах Балтийского региона / С.А. Егорова, Л.А. Кафтырева, Л.В. Липская [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2013. – №1. – С. 29-36.
57. Эндозкологические аспекты устойчивости к антибиотикам: обзор литературы / Н.В. Давидович, Н.В. Соловьева, Е.Н. Башилова, Т.А. Бажукова // Экология человека. – 2020. – № 5. – С. 31-36.
58. Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных / О.Ю. Кунцевалова, Д.А. Розенко, Ю.Ю. Козель [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 5-6. – С. 30-38.
59. Яковлев, С.В. Биापенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов / С.В. Яковлев, М.П. Суворова // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 5-6. – С. 81-91.
60. Яковлев, С.В. Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями / С.В. Яковлев // Антибиотики и Химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 7-8. – С. 67-82.
61. Яковлев, С.В. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии / С.В. Яковлев,

- М.П. Суворова, А.О. БЫКОВ // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5-6. – С. 41-69.
62. A Baker's dozen of top antimicrobial stewardship intervention publications in 2020 / S.B. Green, K. R. Stover, K. Barber [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 8, № 9. – P. ofab422.
 63. A case of New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1)-producing *Klebsiella pneumoniae* with putative secondary transmission from the Balkan region in the Netherlands / T. Halaby, A.E. Reuland, N. Al Naiemi [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56, № 5. – P. 2790-2791.
 64. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin / K. van Dijk, G. M. Voets, J. Scharringa [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 345-349.
 65. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex / M.M.C. Lam, R.R. Wick, S.C. Watts [et al.] // *Nat Commun*. – 2021. – № 12. – P. 4188.
 66. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the United States / D.J. Livorsi, M.L. Chorazy, M.L. Schweizer [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2018. – № 7. – P. 55.
 67. Abbasi, S.H. Risk factors associated with nosocomial infections among end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: A systematic review / S.H. Abbasi, R.A. Aftab, S.S. Chua // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234376.
 68. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues / V. Miriagou, G. Cornaglia, M. Edelstein [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 112-22.
 69. Active screening and interfacility communication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in a tertiary-care hospital / T. Shimasaki, J. Segreti,

- A. Tomich [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. 1058-1062.
70. Admission screening and cohort care decrease carbapenem resistant enterobacteriaceae in Vietnamese pediatric ICU's / K. Garpvall, V. Duong, S. Linnros [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 128.
71. Afzal-Shah, M. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* / M. Afzal-Shah, N. Woodford, D.M. Livermore // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2001. – Vol. 45, № 2. – P. 583-588.
72. Alemu, A. The burden of healthcare-associated infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis / A. Alemu, A. Endalamaw, W. Bayih // *Trop Med Health.* – 2020. – Vol. 48. – P. 77.
73. An emerging clone, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2–producing *K. pneumoniae* sequence type 16, associated with high mortality rates in a CC258-endemic setting / D.O. Andrey, P. Pereira Dantas, W.B.S. Martins [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 71, № 7. – P. e141-e150.
74. An overview of healthcare associated infections and their detection methods caused by pathogen bacteria in Romania and Europe / S. Szabó, B. Feier, D. Capatina [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – № 11. – P. 3204.
75. An overview of healthcare-associated infections in a tertiary care hospital in Egypt / R. Hassan, A.H. El-Gilany, A.M. Abd Elaal [et al.] // *Infect Prev Pract.* – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. 100059.
76. An update on gastrointestinal endoscopy-associated infections and their contributing factors / C.E. McCafferty, M.J. Aghajani, Abi- D. Hanna [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2018. – Vol. 17. – P. 36.
77. Analysis of multidrug-resistant bacteria in 3223 patients with hospital-acquired infections (HAI) from a tertiary general hospital in China / M. Wang,

- H. Wei, Y. Zhao [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 86-93.
78. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 / Centers for Disease Control and Prevention. – Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019. – 139 p.
79. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence / M.E. Falagas, P. Lourida, P. Poulidakos [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 654-663.
80. Antimicrobial resistance global report on surveillance / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 257 p.
81. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report 2020 / European Centre for Disease Prevention and Control. – Stockholm: ECDC, 2022. – 34 p.
82. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data / European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization. Regional Office for Europe. – Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2022 – 140 p.
83. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health / M.A.A. Majumder, S. Rahman, D. Cohall [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2020. – Vol. 13. – P. 4713-4738.
84. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? / B. Tiri, E. Sensi, V. Marsiliani [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 2744.
85. Application of MALDI-TOF MS to rapid identification of anaerobic bacteria / Y. Li, M. Shan, Z. Zhu [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 941.
86. Avershina, E. Fighting antibiotic resistance in hospital-acquired infections: current state and emerging technologies in disease prevention, diagnostics and

- therapy / E. Avershina, V. Shapovalova, G. Shipulin // *Front Microbiol.* – 2021. – № 12. – P. 707330.
87. Bacterial species identification using MALDI-TOF mass spectrometry and machine learning techniques: A large-scale benchmarking study / T. Mortier, A.D. Wieme, P. Vandamme, W. Waegeman // *Computational and structural biotechnology journal.* – 2021. – Vol. 19. – P. 6157-6168.
88. Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses / W.P. Herridge, P. Shibu, J. O'Shea [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2020. – Vol. 69, № 2. – P. 176-194.
89. Bartlett, J.G. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection / J.G. Bartlett // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 46, S. 1. – P. S4-11.
90. Bassetti, M. Reducing dissemination of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* / M. Bassetti, D.R. Giacobbe // *Ann Transl Med.* – 2019. – Vol. 7, S. 8. – P. S365.
91. Battaglia, C.C. Hospital-acquired infections in critically ill patients with cancer / C.C. Battaglia, K. Hale // *J Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 523-536.
92. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia / H. Nirwati, K. Sinanjung, F. Fahrnunissa [et al.] // *BMC Proc.* – 2019. – Vol. 13, № 11. – P. 20.
93. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: prevalence of blaKPC, virulence factors and their impacts on clinical outcome / M. Xu, Y. Fu, H. Kong [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 358.
94. Brolund, A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective / A. Brolund // *Infect Ecol Epidemiol.* – 2014. – Vol. 4.

95. Carbapenem antibiotics for the empiric treatment of nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis / M. Howatt, M. Klompas, A.C. Kalil [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159, № 3. – P. 1041-1054.
96. Carbapenem versus cefepime or piperacillin-tazobactam for empiric treatment of bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with hematologic malignancy / G.E. Benanti, A.R.T. Brown, T.L. Shigle, [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. - 2019. – Vol. 63, № 2. – P. e01813-18.
97. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes / S. Mariappan, U. Sekar, A. Kamalanathan [et al.] // *Int J Appl Basic Med Res*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 32-39.
98. Carbapenemases: A worldwide threat to antimicrobial therapy / J.M. Sahuquillo-Arce, A. Hernández-Cabezas, F. Yarad- Auad [et al.] // *World J Pharmacol*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 75-95.
99. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review / R. Köck, I. Daniels-Haardt, K. Becker [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1241-1250.
100. Carbapenems consumption and Klebsiella resistance in intensive care units in Egypt: A study to evaluate the effect of an antimicrobial stewardship program / H. Elsayah, A. Samir, M. Elrazzaz [et al.] // *Journal of Infection Prevention*. – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 142-148.
101. Carbapenems: past, present, and future / K. M. Papp-Wallace, A. Endimiani, M. A. Taracila, R.A. Bonomo // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55, № 11. – P. 4943-4960.
102. Catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units at a selected tertiary hospital, Addis Ababa, Ethiopia / H. Bizuayehu, A. Bitew, A. Abdeta, S. Ebrahim // *PloS one*. – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. e0265102.

103. Ceftazidime-avibactam in combination with imipenem as salvage therapy for ST11 KPC-33-producing *Klebsiella pneumoniae* / L. Ding, S. Shen, R. Han [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 604.
104. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study / Y. Carmeli, J. Armstrong, P.J. Laud [et al.] // *Lancet Infect Dis*. – 2016. – Vol. 16. – P. 661-673.
105. Ceftazidime/avibactam, polymyxin or tigecycline as a rescue strategy for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infection: a retrospective cohort study / Y. Fang, Q. Zhong, Y. Chen [et al.] // *Infect Drug Resist*. – 2023. – Vol. 16. – P. 2963-2971.
106. Ceftazidime-avibactam resistance mutations V240G, D179Y, and D179Y/T243M in KPC-3 β -lactamase do not alter cefpodoxime-ETX1317 susceptibility / A.B. Shapiro, S.H. Moussa, N.M. Carter [et al.] // *ACS Infect Dis*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 79-87.
107. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2014 / World Health Organization. Regional Office for Europe. – Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2015. – 58 p.
108. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2016 / World Health Organization. Regional Office for Europe. – Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2016. – 130 p.
109. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2017 / World Health Organization. Regional Office for Europe. – Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2017. – 135p.
110. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: Annual report 2018 / World Health Organization. Regional Office for Europe.

- Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2018. – 158 p.
111. Central Asian and European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2019 / World Health Organization. Regional Office for Europe. – Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2019. – 155 p.
112. Central Asian and European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2020 World Health Organization / Regional Office for Europe. – Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2020. – 145 p.
113. Central venous catheter-related bloodstream infection and colonization: the impact of insertion site and distribution of multidrug-resistant pathogens / V. Pitiriga, P. Kanellopoulos, I. Bakalis [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2020. – № 9. – P. 189.
114. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) / B. Böll, E. Schalk, D. Buchheidt [et al.] // *Ann Hematol*. – 2021. – Vol. 100. – P. 239-259.
115. Changing epidemiology and prognosis of nosocomial bloodstream infection: A single-center retrospective study in Taiwan / W.C. Liao, W.S. Chung, Y.C. Lo [et al.] // *Journal of microbiology, immunology, and infection*. – 2021. – Vol. 21, S1684-1182. – P. 00203-6.
116. Characteristics of antimicrobial stewardship programmes in hospitals of Uganda / I.M. Kimbowa, M. Ocan, J. Eriksen [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. e0268032.
117. Chen, W.K. Increased mortality among carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriers who developed clinical isolates of another genotype / W.K. Chen, Y. Yang, B.H. Tan // *Open Forum Infect Dis*. – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. ofz006.

118. China antimicrobial surveillance network (CHINET) study group. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China / R. Han, Q. Shi, S. Wu [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – № 10. – P. 314.
119. Christaki, E. Host immune response in sepsis due to ventilator-associated pneumonia: how is it different? / E. Christaki // Crit Care. – 2009. – Vol. 13, № 6. – P. 1009.
120. Clinical and bacterial characteristics of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30-Day mortality in patients with bloodstream infection / X. Wu, Q. Shi, S. Shen [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – № 11. – P. 688989.
121. Clinical and economic burden of bloodstream infections in critical care patients with central venous catheters / S.M. Brunelli, W. Turenne, S. Sibbel [et al.] // J Crit Care. – 2016. – Vol. 35. – P. 69-74.
122. Clinical and virulence factors related to the 30-day mortality of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a tertiary hospital: a case-control study / H. Namikawa, M. Niki, M. Niki [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2019. – Vol. 38, № 12. – P. 2291-2297.
123. Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan / K. Oka, A. Matsumoto, N. Tetsuka [et al.] // J Glob Antimicrob Resist. – 2022. – Vol. 29. – P. 247-252.
124. Clinical features and development of Sepsis in *Klebsiella pneumoniae* infected liver abscess patients: a retrospective analysis of 135 cases / S. Li, S. Yu, M. Peng [et al.] // BMC infectious diseases. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 597.
125. Clinical impact of endemic NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in intensive care units of the national referral hospital in Jakarta, Indonesia / Y.R. Saharman, A. Karuniawati, R. Sedono [et al.] // Antimicrob Resist Infect Control. – 2020. – № 9. – P. 61.

126. Codjoe, F.S. Carbapenem Resistance: a review / F.S. Codjoe, E.S. Donkor // *Med Sci (Basel)*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 1.
127. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014 / M. Monaco, T. Giani, M. Raffone [et al.] // *Euro Surveill*. – 2014. – Vol. 19, № 42. – P. 14-18.
128. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections / A. Gomez-Simmonds, B. Nelson, D.P. Eiras [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2016. – Vol. 60, № 6. – P. 3601-3607.
129. Companion animals-an overlooked and misdiagnosed reservoir of carbapenem resistance / J.M.D. Silva, J. Menezes, C. Marques, C.F. Pomba // *Antibiotics (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 533.
130. Containing Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an endemic setting / K. Spyridopoulou, M. Psychogiou, V. Sypsa [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 102.
131. 109. 131. Costs and length of sepsis-related hospitalizations in Taiwan / Y.-J. Chen, F.-L. Chen, J.-H. Chen [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 22. – P. e20476.
132. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: an economic evaluation from a hospital perspective / J.A. Otter, P. Burgess, F. Davies [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 188-196.
133. Country summaries – antimicrobial resistance in the EU/EEA 2019 / European Centre for Disease Prevention and Control. – Stockholm: ECDC, 2020. – 28 p.
134. Current status of carbapenemases in Latin America / J.J. Maya, S.J. Ruiz, V.M. Blanco [et al.] // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2013. – Vol. 11, № 7. – P. 657-667.

135. Deciphering the evolution of metallo- β -lactamases: A journey from the test tube to the bacterial periplasm / C. López, J. Delmonti, R.A. Bonomo, A.J. Vila // *J Biol Chem.* – 2022. – Vol. 298, № 3. – P. 101665.
136. Denstaedt, S.J. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation / S.J. Denstaedt, B.H. Singer, T.J. Standiford // *Front Immunol.* – 2018. - № 9. – P. 2446
137. Detection and characterization of VIM-52, a new variant of VIM-1 from a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate / M. de Barsey, P.S. Mercuri, S. Oueslati [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, № 11. – P. e0266020.
138. Direct 16S rRNA-seq from bacterial communities: a PCR-independent approach to simultaneously assess microbial diversity and functional activity potential of each taxon / R. Rosselli, O. Romoli, N. Vitulo [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. -- № 6. – P. 32165.
139. Dissemination of carbapenem resistance and plasmids encoding carbapenemases in Gram-negative bacteria isolated in India / P. Manohar, S. Leptihn, B.S. Lopes, R. Nachimuthu // *JAC Antimicrob Resist.* – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. dlab015.
140. Dissemination of Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase among clinical and environmental Enterobacteriaceae isolates in Ontario, Canada / P. Kohler, N. Tijet, H.C. Kim [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 18580.
141. Diversity and proliferation of metallo- β -lactamases: a clarion call for clinically effective metallo- β -lactamase inhibitors / A.M. Somboro, J. Osei Sekyere, D.G. Amoako [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2018. – Vol. 84, № 18. – P. e00698-18.
142. Doi, Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections / Y. Doi // *Clinical Infectious Diseases.* – 2019. – Vol. 69, № S 7. - P. S565-S575.

143. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1589-1596.
144. EARSS annual report 2005 / EARSS management team. – Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment, 2006. – 147 p.
145. EARSS annual report 2006 / EARSS management team. – Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment, 2007. – 162 p.
146. Edwards-Jones, V. Antimicrobial resistance – challenges for the 21st century / V. Edwards-Jones // *Wounds UK*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 46-51.
147. Effective dosage of oral vancomycin in treatment for initial episode of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis / C.Y. Chiu, A. Sarwal, A. Feinstein, K. Hennessey // *Antibiotics (Basel)*. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 173.
148. Effectiveness of the systematic use of antimicrobial filters in the water taps of critical care units for the prevention of healthcare-associated infections with *Pseudomonas aeruginosa* / P. Chico-Sánchez, P. Gras-Valentí, N. Algado-Sellés [et al.] // *Am J Infect Control*. – 2022. – Vol. 50, № 4. – P. 435-439.
149. Elevated mortality risk from CRKp associated with comorbidities: systematic review and meta-analysis / L.C. Gonçalves Barbosa, J.A. Silva e Sousa, G.P. Bordoni [et al.] // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 874.
150. Emergence of an autochthonous and community-acquired NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Europe / P. Nordmann, J.-P. Couard, D. Sansot, L. Poirel // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 150-151.
151. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia / V. A. Ageevets, I. V. Partina, E. S. Lisitsyna [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 152-155.
152. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella*

- pneumoniae infections / R.K. Shields, L. Chen, S. Cheng [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 3. – P. e02097-16.
153. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in vivo / S. Göttig, D. Frank, E. Mungo [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2019. – Vol. 74, № 11. – P. 3211-3216.
154. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia / E.P. Barantsevich, I.V. Churkina, N.E. Barantsevich [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2013. – Vol. 68, № 5. – P. 1204-1206.
155. Emergence of nosocomial associated opportunistic pathogens in the gut microbiome after antibiotic treatment / I. Raplee, L. Walker, L. Xu [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2021. – № 10. – P. 36.
156. Emergence of oxacillinase-181 carbapenemase-producing diarrheagenic *Escherichia coli* in Ghana / I. Prah, A. Ayibieke, S. Mahazu [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 865-873.
157. Emerging carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: a review / M. Tilahun, Y. Kassa, A. Gedefie, M. Ashagire // *Infect Drug Resist.* – 2021. – № 14. – P. 4363-4374.
158. Empiric therapy with carbapenem-sparing regimens for bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: Results from the INCREMENT / Z.R. Palacios-Baena, B. Gutiérrez-Gutiérrez, E. Calbo [et al.] // *Cohort. Clin Infect Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 10. – P. 1615-1623.
159. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes / S. Morales-López, J. A. Yepes, J. C. Prada-Herrera, A. Torres-Jiménez // *Journal of infection in developing countries.* – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 265-273.
160. Epidemiology and risk factors for nosocomial infection in the respiratory intensive care unit of a teaching hospital in China: A prospective surveillance

- during 2013 and 2015 / L. Wang, K.H. Zhou, W. Chen [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 145.
161. Estimating length of stay and inpatient charges attributable to hospital-acquired bloodstream infections / Y. Zhang, M. Du, J.M. Johnston [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2020. – Vol. 9. – P. 137.
162. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone / A. Potron, J. Kalpoe, L. Poirel, P. Nordmann // *Clin Microbiol Infect.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. E24-6.
163. European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015 / B. Albiger, C. Glasner, M.J. Struelens [et al.] // *Euro Surveill.* – 2015. – Vol. 45, № 20. – P. pii=30062.
164. Evaluating serial screening cultures to detect carbapenemase-producing Enterobacteriaceae following hospital admission / S. Mookerjee, E. Dyakova, F. Davies [et al.] // *J Hosp Infect.* – 2018. – Vol. 100, № 1. – P. 15-20.
165. Evaluation of nosocomial infections and risk factors in critically ill patients / B. Ozer, B.C. Ozbakıs Akkurt, N. Duran [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. PH17-22.
166. Evaluation of resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae / N. Alizadeh, M. Ahangarzadeh Rezaee, H. Samadi Kafil [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1377-1385.
167. First report of OXA-181-producing *Klebsiella pneumoniae* in China / C. Liu, Y. Fang, Y. Zeng [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2020. – Vol. 13. – P. 995-998.
168. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing *Klebsiella pneumoniae* isolate / R.M. Humphries, S. Yang, P. Hemarajata [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 10. – P. 6605-6607.

169. Fuchs, P.A. Mortality prediction using SOFA score in critically ill surgical and non-surgical patients: which parameter is the most valuable? / P.A. Fuchs, I.J. Czech, Ł.J. Krzych // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56, № 6. – P. 273.
170. Genetic diversity, biochemical properties, and detection methods of minor carbapenemases in Enterobacterales / R.A. Bonnin, A.B. Jousset, C. Emeraud [et al.] // *Front. Med.* – 2021. – № 7. – P. 616490.
171. Genomic analysis of the first KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from a patient in Riyadh: A new public health concern in Saudi Arabia / M.F. Alghoribi, K. Binkhamis, A.A. Alswaji [et al.] // *J Infect Public Health*. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 647-650.
172. Global antimicrobial stewardship with a focus on low- and middle-income countries / J. Pierce, A. Apisarnthanarak, N. Schellack [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – Vol. 96. – P. 621-629.
173. Global prevalence of nosocomial multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis / N.A. Mohd Asri, S. Ahmad, R. Mohamud [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 1508.
174. Global surveillance of antimicrobial resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* from LMICs: An in-silico approach / R. Silvester, A. Madhavan, A. Kokkat [et al.] // *Sci Total Environ*. – 2022. – Vol. 802. – P. 149859.
175. Goulenok, T. M. Role and impact of carbapenem in nosocomial infections / T.M. Goulenok, K. Majed, M. Monchi // *Recent patents on anti-infective drug discovery*. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 45-53.
176. Gram-negative rods on inanimate surfaces of selected hospital facilities and their nosocomial significance / O. Zahornacký, Š. Porubčin, A. Rovňáková, P. Jarčuška // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 10. – P. 6039.
177. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in

- health care facilities / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 74 p.
178. Gyssens, I.C. Editorial: Antimicrobial stewardship in low- and middle-income countries / I.C. Gyssens, H.F. Wertheim // *Front. Public Health*. – 2020. – № 8. – P. 617000.
179. Hammoudi Halat, D. The current burden of carbapenemases: review of significant properties and dissemination among Gram-negative bacteria / D. Hammoudi Halat, C. Ayoub Moubareck // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 186.
180. Hassan, K. A. Nosocomial infections and their control strategies / K.A. Hassan, A. Aftab, M. Riffat // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. – 2015. – № 12. – P. 505-509.
181. Health care-associated infection in solid organ transplant recipients / A.A. Abdo-Cuza, M.A. Gómez-Bravo, J.B. Pérez-Bernal [et al.] // *Transplant Proc*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 509-511.
182. Healthcare-associated infection and its determinants in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis / A.Y. Alemu, A. Endalamaw, D.M. Belay [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 10. – P. e0241073.
183. Healthcare Associated Infections -A New Pathology in Medical Practice? / S. Voidazan, S. Albu, R. Toth [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 760.
184. Health care-associated infections - an overview / M. Haque, M. Sartelli, J. McKimm, M. Abu Bakar // *Infect Drug Resist*. – 2018. – № 11. – P. 2321-2333.
185. Healthcare associated infections in a resource limited setting / C. Bammigatti, S. Doradla, H.N. Belgode [et al.] // *J Clin Diagn Res*. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. OC01-OC04.
186. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome / E.T. Mendes, F. Dulley, M. Basso [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. e424-8.

187. High rate of detection of OXA-23-producing *Acinetobacter* from two general hospitals in Brazil / E.A. Oliveira, G.R. Paula, P.J.J. Mondino [et al.] // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2019. – Vol. 52. – P. e20190243.
188. Hirvonen, V.H.A. Antimicrobial resistance conferred by OXA-48 β -lactamases: towards a detailed mechanistic understanding / V.H.A. Hirvonen, J. Spencer, M.W. van der Kamp // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2021. – Vol. 65, № 6. – P. e00184-21.
189. Hoffman, P.S. *Antibacterial Discovery: 21st Century Challenges* / P.S. Hoffman // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 213.
190. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients / P. Cornejo-Juárez, D. Vilar-Compte, A. García-Horton [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 274.
191. Identification by 16S ribosomal RNA gene sequencing of an Enterobacteriaceae species from a bone marrow transplant recipient / P.C. Woo, P.K. Leung, K.W. Leung, K.Y. Yuen // *Mol Pathol.* – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 211-215.
192. IMI-2 carbapenemase in a clinical *Klebsiella variicola* isolated in the UK / K. L. Hopkins, J. Findlay, M. Doumith [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 2129-2131.
193. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on usage of antibiotics in coronavirus disease-2019 at a tertiary care teaching hospital in India / K. Borde, M.K. Medisetty, B.S. Muppala [et al.] // *IJID Reg.* – 2022. – № 3. – P. 15-20.
194. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis / R. Zhou, X. Fang, J. Zhang [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. e054971.
195. Impact of ceftazidime-avibactam treatment in the emergence of novel KPC variants in the ST307-*Klebsiella pneumoniae* high-risk clone and consequences for their routine detection / M. Hernández-García, J.A. Castillo-

- Polo, D.G. Cordero [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. e0224521.
196. Impact of healthcare-associated infections on length of stay: a study in 68 hospitals in China / H. Jia, L. Li, W. Li [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 2590563.
197. Incidence and impact of hospital-acquired complications in an internal medicine unit of a reference hospital in Cameroon: a prospective cohort study / C. Sih, B. H. Mbatchou-Ngahane, Y. Mboué-Djieka [et al.] // *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* – 2021. – Vol. 115, № 7. – P. 772-778.
198. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *International Journal of Infectious Diseases* / A.-L. Munier, L. Biard, M. Legrand [et al.] // Elsevier. – 2019. – Vol. 79. – P. 179-184.
199. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options / C. C. Sheu, Y. T. Chang, S. Y. Lin [et al.] // *Frontiers in microbiology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 80.
200. Infections due to carbapenem-resistant bacteria in patients with hematologic malignancies / R. Lalaoui, E. Javelle, S. Bakour [et al.] // *Front Microbiol.* – 2020. – № 11. – P. 1422.
201. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance / T. Stalder, O. Barraud, M. Casellas [et al.] // *Front Microbiol.* – 2012. – № 3. – P. 119.
202. IntegronFinder2.0: identification and analysis of integrons across bacteria, with a focus on antibiotic resistance in *Klebsiella* / B. Néron, E. Littner, M. Haudiquet [et al.] // *Microorganisms.* – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 700.
203. Intestinal co-colonization with different carbapenemase-producing Enterobacterales isolates is not a rare event in an OXA-48 endemic area / M. Hernández-García, B. Pérez-Viso, C. Navarro-San Francisco [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2019. – Vol. 15. – P. 72-79.

204. Janda, J.M. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls / J.M. Janda, S.L. Abbott // *J Clin Microbiol.* – 2007. – Vol. 45, № 9. – P. 2761-2764.
205. Juan, C.H. Clinical characteristics, antimicrobial resistance and capsular types of community-acquired, healthcare-associated, and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia / C.H. Juan, C. Chuang, C.H. Chen // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2019. – № 8. – P. 1.
206. Kang, H.E. Lactate as a biomarker for sepsis prognosis? / H.E. Kang, D.W. Park // *Infect Chemother.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 252-253.
207. Karaiskos, I. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: when and how / I. Karaiskos, H. Giamarellou // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 61.
208. Khan, H.A. Nosocomial infections: epidemiology, prevention, control and surveillance / H.A. Khan, F.K. Baig, R. Mehboob // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 478-482.
209. Kim, S. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens / S. Kim, A. Covington, E.G. Pamer // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 279, № 1. – P. 90-105.
210. Kizito, O. Comparative study of proportions of post-operative sepsis maternity versus general surgical ward / O. Kizito, U. Schumacher // *Cogent Medicine.* – 2021. – № 8. – P. 1.
211. *Klebsiella pneumoniae* and its antibiotic resistance: a bibliometric analysis / Y. Li, S. Kumar, L. Zhang, H. Wu // *Biomed Res Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1668789.
212. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producers in South Korea between 2013 and 2015 / E.J. Yoon, J.O. Kim, D. Kim [et al.] // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 56.
213. Knowledge, attitude and practice concerning healthcare-associated infections among healthcare workers in Wuhan, China: cross-sectional study / W. Wu, W. Wang, Y. Yuan [et al.] // *BMJ open.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. e042333.

214. Koozi, H. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study / H. Koozi, M. Lengquist, A. Frigyesi // *J Crit Care*. – 2020. – Vol. 56. – P. 73-79.
215. Kyi, M. Increased hyperglycemia and hospital-acquired infections following withdrawal of the RAPIDS early intervention model of diabetes care in medical and surgical inpatients / M. Kyi, J. Wang, S. Furlanos // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44, № 2. – P. e25-e26.
216. Laboratory variants GES^{G170L}, GES^{G170K}, and GES^{G170H} increase carbapenem hydrolysis and confer resistance to clavulanic acid / A. Piccirilli, P.S. Mercuri, B. Segatore [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2021. – Vol. 65, № 6. – P. e01931-20.
217. Laboratory-confirmed hospital-acquired infections: An analysis of a hospital's surveillance data in Nigeria / G. Iliyasu, F.M. Dayyab, S. Abubakar [et al.] // *Heliyon*. – 2018. – Vol. 4, № 8. – P. e00720.
218. Leal, M.A. Costs of healthcare-associated infections in an Intensive Care Unit / M.A. Leal, A.A. Freitas-Vilela // *Revista brasileira de enfermagem*. – 2021. – Vol. 74, № 1. – P. e20200275.
219. Legesse Laloto, T. Incidence and predictors of surgical site infection in Ethiopia: prospective cohort / T. Legesse Laloto, D. Hiko Gameda, S.H. Abdella // *BMC Infect Dis*. – 2017. – Vol. 17. – P. 119.
220. Lewis, K. Platforms for antibiotic discovery / K. Lewis // *Nat Rev Drug Discov*. – 2013. – Vol. 12. – P. 371-387.
221. Ling, H.W. Is it possible to treat community-acquired and nosocomial infections with the same method, without the use of antibiotics? / H.W. Ling // *J Appl Microb Res*. – 2019. – Vol. 2, № 2. – P. 01-13.
222. Liu, X. Transmission and stable inheritance of carbapenemase gene (blaKPC-2 or blaNDM-1)-encoding and mcr-1-encoding plasmids in clinical Enterobacteriaceae strains / X. Liu, E.W. Chan, S. Chen // *J Glob Antimicrob Resist*. – 2021. – Vol. 26. – P. 255-261.

223. Magnitude of multidrug resistance among bacterial isolates from surgical site infections in two national referral hospitals in Asmara, Eritrea / E.Y. Garoy, Y.B. Gebreab, O.O. Achila [et al.] // *Int J Microbiol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6690222.
224. Mathur, P. Prevention of healthcare-associated infections in low- and middle-income Ccountries: The “Bundle Approach” / P. Mathur // *Indian Journal of Medical Microbiology.* – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 155-162.
225. Mechanistic investigations of metallo- β -lactamase inhibitors: strong zinc binding is not required for potent enzyme inhibition / N. Wade, K.H.M.E. Tehrani, N.C. Bröchle [et al.] // *ChemMedChem.* – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 1651-1659.
226. Meletis, G. Double- and multi-carbapenemase-producers: the excessively armored bacilli of the current decade / G. Meletis, D. Chatzidimitriou, N. Malisiovas // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2015. – Vol. 34. – P. 1487-1493.
227. Melzer, M. Does the presence of a urinary catheter predict severe sepsis in a bacteraemic cohort? / M. Melzer, C. Welch // *The Journal of hospital infection.* – 2017. – Vol. 95, № 4. – P. 376-382.
228. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline / S.E. Boyd, D.M. Livermore, D.C. Hooper, W.W. Hope // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. e00397-20.
229. Molecular characterization of class b carbapenemases in advanced stage of dissemination and emergence of class d carbapenemases in Enterobacteriaceae from Croatia / B. Bedenić, S. Sardelić, J. Luxner [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 74-82.
230. Molecular epidemiology and outcome of carbapenem-resistant Enterobacterales in Saudi Arabia / B.M. Alraddadi, E.L.G. Heaphy, Y. Aljishi [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2022. – Vol. 22. – P. 542.

231. Mortality markers in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection / B. Durdu, I.N. Hakyemez, S. Bolukcu [et al.] // SpringerPlus. – 2016. – № 5. – P. 1892.
232. Mortality of pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in critically ill Patients: a retrospective cohort of 115 episodes / M. Papadimitriou-Olivgeris, C. Bartzavali, A. Georgakopoulou [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 76.
233. Mortality-related factors in patients with OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia / O.L. Rodríguez, A. Sousa, M.T. Pérez-Rodríguez [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, № 14. – P. e24880.
234. Multidrug resistance genes, including bla(KPC) and bla(CTX)-M-2, among *Klebsiella pneumoniae* isolated in Recife, Brazil / A.B. Cabral, C. Melo Rde, M.A. Maciel, A.C. Lopes // Rev Soc Bras Med Trop. – 2012. – Vol. 45, № 5. – P. 572-578.
235. Multiple secondary outbreaks of NDM-producing *Enterobacter hormaechei* in the context of endemic NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* / R. Izdebski, M. Biedrzycka, P. Urbanowicz [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2022. – Vol. 77, № 6. – P. 1561-1569.
236. Narimisa, N. Prevalence of colistin resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis / N. Narimisa, F. Goodarzi, S. Bavari // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2022. – Vol. 21. – P. 29.
237. NDM-1 Introduction in Portugal through a ST11 KL105 *Klebsiella pneumoniae* widespread in Europe / Â. Novais, R.V. Ferraz, M. Viana [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 92.
238. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe / M.J. Struelens, D.L. Monnet, A.P. Magiorakos [et al.] // Euro Surveill. – 2010. – Vol. 15, № 46. – P. 19716.

239. Nimer. N.A. Nosocomial Infection and Antibiotic-Resistant Threat in the Middle East / N.A. Nimer // *Infect Drug Resist.* – 2022. – Vol. 15. – P. 631-639.
240. Nordmann, P. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes / P. Nordmann, L. Poirel // *Clin Microbiol Infect.* – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 321-331.
241. Nordmann, P. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria / P. Nordmann, L. Poirel // *Clin Infect Dis.* – 2019. – Vol. 69, № 7. – P. S521-S528.
242. Nordmann, P. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / P. Nordmann, T. Naas, L. Poirel // *Emerg Infect Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1791-1798.
243. Nosocomial infection in adult admissions with hematological malignancies originating from different lineages: a prospective observational study / H. Liu, J. Zhao, Y. Xing [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e113506.
244. Nosocomial infections in an Iranian educational hospital: an evaluation study of the Iranian nosocomial infection surveillance system / B. Pezhman, R. Fatemeh, R. Amir [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 1256.
245. Nosocomial infections in internal medicine departments / D. Zamir, I. Polychuck, I. Leibovitz [et al.] // *Harefuah.* - 2003. – Vol. 142, № 4. – P. 265-318.
246. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India / S. Dasgupta, S. Das, N.S. Chawan, A. Hazra // *Indian J Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 14-20.
247. Occurrence and determinants of Klebsiella species bloodstream infection in the western interior of British Columbia, Canada / C.B. Reid, L. Steele, K. Pasquill [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 1070.
248. Occurrence of integrons and antibiotic resistance genes in cryoconite and ice of Svalbard, Greenland, and the Caucasus glaciers / N. Makowska,

- K. Zawierucha, P. Nadobna [et al.] // *Sci Total Environ.* – 2020. – Vol. 716. – P. 137022.
249. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents / J. Coelho, N. Woodford, M. Afzal-Shah, D. Livermore // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 756-758.
250. Okeah, B.O. Antimicrobial stewardship and infection prevention interventions targeting healthcare-associated *Clostridioides difficile* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a scoping review / B.O. Okeah, V. Morrison, J.C. Huws // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. e051983.
251. Outbreaks of healthcare-associated infections linked to water-containing hospital equipment: a literature review / W.K. Yiek, O. Coenen, M. Nillesen, [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 77.
252. Outcomes and risk factors of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant and non-carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China / X. Liang, P. Chen, B. Deng [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2022. – Vol. 15. – P. 3161-3171.
253. Outcomes in oxacillinases β -Lactamases (OXA-48) and New Delhi metallo- β -Lactamase (NDM-1)-producing, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained from bloodstream infections / A. Verma, P. Jain, P. Tripathi [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. e27197.
254. OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance / M. Rivera-Izquierdo, A.J. Láinez-Ramos-Bossini, C. Rivera-Izquierdo [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 89.
255. OXA-181-producing *Klebsiella pneumoniae* establishing in Singapore / M.N.D. Balm, G. Ngan, R. Jureen [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 58.
256. Palzkill, T. Metallo- β -lactamase structure and function / T. Palzkill // *Ann N Y Acad Sci.* – 2013. – Vol. 1277. – P. 91-104.

257. Patel J. B. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI document M100S27 / J.B. Patel. – Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017. – 224 p.
258. Pathogenicity of clinical OXA-48 isolates and impact of the OXA-48incl plasmid on virulence and bacterial fitness / A. Hamprecht, J. Sommer, M. Willmann [et al.] // *Front Microbiol.* – 2019. – № 10. – P. 2509.
259. Penno, E.C. Cost-effectiveness of surveillance for bloodstream infections for sepsis management in low-resource settings / E.C. Penno, S.J. Baird, J.A. Crump // *Am J Trop Med Hyg.* – 2015. – Vol. 93, № 4. – P. 850-860.
260. Petrosillo, N. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future / N. Petrosillo, F. Taglietti, G. Granata // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 934.
261. Pitout, J.D. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern / J.D. Pitout // *Lancet Infect Dis.* – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 159-166.
262. Pitout, J.D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance / J.D. Pitout, P. Nordmann, L. Poirel // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 10. – P. 5873-5884.
263. Poirel L P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace / L. Poirel, A. Potron, P. Nordmann // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 1597-1606.
264. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis / O. Zusman, S. Altunin, F. Koppel [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 29-39.
265. Porreca, A.M. The epidemiology, evolution, and treatment of KPC-producing organisms / A.M. Porreca, K.V. Sullivan, J.C. Gallagher // *Curr Infect Dis Rep.* – 2018. – Vol. 20. – P. 13.

266. Prediction of prognosis in sepsis patients by the SOFA score combined with miR-150 / J. Yang, Y. Liao, Y. Dai, [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2022. – Vol. 31, № 1. – P. 9-15 .
267. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections caused by carbapenem-nonsusceptible Enterobacterales: a parallel matched case-control study / G.S.R. Hoo, Y. Cai, Y.C. Quek [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – № 12. – P. 719421.
268. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy / M. Tumbarello, P. Viale, C. Viscoli [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2012. – Vol. 55, № 7. – P. 943-950.
269. Predictors of occurrence and 30-Day mortality for co-Infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* / D. Lv, Y. Zuo, Y. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 919414.
270. Predominance of multi-resistant gram-negative bacteria colonizing chronic lower limb ulcers (CLLUs) at Bugando Medical Center / N. Moremi, M.F. Mushi, M. Fidelis [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2014. – № 7. – P. 211.
271. Present and future perspectives on therapeutic options for carbapenemase-producing Enterobacterales infections / C.O. Vrancianu, E.G. Dobre, I. Gheorghe [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 730.
272. Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis / T. Tesfa, H. Mitiku, M. Edae, N. Assefa // *Syst Rev.* – 2022. – № 11. – P. 240.
273. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017 / C. Suetens, K. Latour, T. Kärki [et al.] // *Eurosurveillance.* – 2018. – Vol. 23, I. 46. – P. 1800516.

274. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study / S. Jain, S. Sinha, S.K. Sharma [et al.] // BMC Res Notes. – 2014. – № 7. – P. 458.
275. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3 / D.W. Jekarl, S. Lee, M. Kim [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. e22996.
276. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis / Z. Liu, Z. Meng, Y. Li [et al.] // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 51.
277. Prognostic robustness of serum creatinine based AKI definitions in patients with sepsis: a prospective cohort study / J. Vanmassenhove, N. Lameire, A. Dhondt [et al.] // BMC Nephrol. – 2015. – Vol. 16. – P. 112.
278. Prolonged hospitalization of patients with hospital acquired pneumoniae in the intensive care unit – morbidity, mortality and costs of / A. Róžańska, M. Wałaszek, Z. Wolak, M. Bulanda // Przegl Epidemiol. – 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 449-461.
279. Rapid emergence of a pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolate in an inpatient in a teaching hospital in China after treatment with multiple broad-spectrum antibiotics / J. Xu, Z. Zhao, Y. Ge, F. He // Infect Drug Resist. – 2020. – Vol. 13. – P. 799-804.
280. Rapid genomic characterization and global surveillance of *Klebsiella* using Pathogenwatch / S. Argimón, S. David, A. Underwood [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73, № 4, S. 1. – P. S325-S335.
281. Rational antimicrobial chemotherapy: assessment of the level of basic knowledge of general practitioners. Final results of the KANT project / R.A. Bontsevich, A.V. Adonina, A.A. Gavrilova [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 41-50.
282. Recommendations for antibiotic selection for severe nosocomial infections / J. Mensa, J. Barberán, R. Ferrer [et al.] // Rev Esp Quimioter. – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 511-524.

283. Reflections on a national public health emergency response to carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) / H. Humphreys, M. Cormican, W. Brennan [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2022. – Vol. 150. – P. E69.
284. Review and mapping of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Africa: Using diverse data to inform surveillance gaps / E.A. Mitgang, D.M. Hartley, M.D. Malchione [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 372-384.
285. Richter, S.S. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? / S.S. Richter, D. Marchaim // *Virulence*. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 417-426.
286. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study / J. Chen, H. Ma, X. Huang [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2022. – № 11. – P. 161.
287. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and associated clinical outcomes / G. Dai, Y. Xu, H. Kong [et al.] // *Am J Transl Res*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 7276-7281.
288. Risk factors for the development of colistin resistance during colistin treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections / P.H. Huang, W.Y. Chen, S.H. Chou [et al.] // *Microbiol Spectr*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e0038122.
289. Risk factors of 30-Day all-cause mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection / K.S. Liu, Y.S. Tong, M.T. Lee [et al.] // *J Pers Med*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 616.
290. Rolain, J.M. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? / J.M. Rolain, P. Parola, G. Cornaglia // *Clin Microbiol Infect*. – 2010. – Vol. 16, № 12. – P. 1699-1701.

291. Role of C-reactive protein as an indicator for determining the outcome of sepsis / M.M. Anush, V.K. Ashok, R.I. Sarma, S.K. Pillai // *Indian J Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 23, № 1. - P. 11-14.
292. Satheeshkumar, P.S. Association and risk factors of healthcare-associated infection and burden of illness among chemotherapy-induced ulcerative mucositis patients / P.S. Satheeshkumar, M.P. Mohan // *Clin Oral Invest.* – 2022. – Vol. 26. – P. 1323-1332.
293. Sawa, T. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance / T. Sawa, K. Kooguchi, K. Moriyama // *J Intensive Care.* – 2020. – № 8. – P. 13.
294. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections / S. Ambretti, M. Bassetti, P. Clerici [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2019. – Vol. 8. – P. 136.
295. Screening haematology patients for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* / D. Inverarity, E. Kilgour, C. Dunn [et al.] // *J Infect Prev.* – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 50-56.
296. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin MOonitoring SEpsis (MOSES) Study / P. Schuetz, R. Birkhahn, R. Sherwin [et al.] // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 781-789.
297. Silvério-Machado, R. Retrieval of Enterobacteriaceae drug targets using singular value decomposition / R. Silvério-Machado, R. G. M. Couto Bráulio, M. A. dos Santos // *Bioinformatics.* – 2015. – Vol. 31, № 8. – P. 1267-1273.
298. SOFA score in relation to sepsis: clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment / C. Liu, S. Suo, L. Luo [et al.] // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 7870434.
299. Song, Z. Graph-learning guided mechanistic insights into imipenem hydrolysis in GES carbapenemases / Z. Song, P. Tao // *Electron. Struct.* – 2022. – Vol. 4. – P. 034001.

300. Spread of plasmid-encoded NDM-1 and GES-5 carbapenemases among extensively drug-resistant and pandrug-resistant clinical Enterobacteriaceae in Durban, South Africa / T. Pedersen, J.O. Sekyere, U. Govinden [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62, № 5. – P. e02178-17.
301. Successful high-dosage monotherapy of tigecycline in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia-septicemia model in rats / H. Van der Weide, M.T. Ten Kate, D.M.C. Vermeulen-de Jongh [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 109.
302. Suay-García, B. Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections / B. Suay-García, M.T. Pérez-Gracia // *Antibiotics (Basel).* – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 122.
303. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network / D. van Duin, F. Perez, S.D. Rudin [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 7. – P. 4035-41.
304. Survival rate in patients with ICU-acquired infections and its related factors in Iran's hospitals / M. Etemad, Y. Khani, S.S. Hashemi-Nazari [et al.] // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21. – P. 787.
305. Synergistic antibacterial effects of meropenem in combination with aminoglycosides against carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring blaNDM-1 and blaNDM-5 / P. Terbtthakun, O.F. Nwabor, T. Siriyong [et al.] // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1023.
306. Temporal trends of medical cost and cost-effectiveness in sepsis patients: a Japanese nationwide medical claims database / T. Oami, T. Imaeda, T. Nakada [et al.] // *J Intensive Care.* – 2022. - № 10. – P. 33.
307. Ten-year longitudinal molecular epidemiology study of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species bloodstream infections in Oxfordshire, UK / S. Lipworth, K.D. Vihta, K. Chau [et al.] // *Genome Med.* - 2021. – № 13. – P. 144.
308. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: An observational study on focal infections in Indonesia /

- A.K.R. Purba, N. Mariana, G. Aliska [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 96. – P. 211-218.
309. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days / W. Luo, R. Xing, C. Wang [et al.]// *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 684.
310. The epidemiology of bloodstream infection contributing to mortality: the difference between community-acquired, healthcare-associated, and hospital-acquired infections / S.J. Mun, S.H. Kim, H.T. Kim [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2022. – Vol. 22. – P. 336.
311. The impact of healthcare associated infections on mortality and length of stay in Singapore-A time-varying analysis / Y. Cai, J. J. Lo, I. Venkatachalam [et al.] // *Infection control and hospital epidemiology.* – 2020. – Vol. 41, № 11. – P. 1315-1320.
312. The impact of carbapenem resistance on mortality in patients with *Klebsiella Pneumoniae* bloodstream infection: an individual patient Data Meta-Analysis of 1952 Patients / A.E. Maraolo, S. Corcione, A. Grossi [et al.] // *Infect Dis Ther.* – 2021 – Vol. 10, № 1. – P. 541-558.
313. The increased risks of death and extra lengths of hospital and ICU stay from hospital-acquired bloodstream infections: a case-control study / A.G. Barnett, K. Page, M. Campbell [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, № 10. – P. e003587.
314. The national rate of intensive care units-acquired infections, one-year retrospective study in Iran / N. Izadi, B. Eshrati, Y. Mehrabi [et al.] // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 609
315. The need for ongoing antimicrobial stewardship during the COVID-19 pandemic and actionable recommendations / W.P. Khor, O. Olaoye, N. D'Arcy [et al.] // *Antibiotics.* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 904.
316. The prognostic role of procalcitonin in critically ill patients admitted in a medical stepdown unit: a retrospective cohort study / V. Zaccone, L. Falsetti, C. Nitti [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10. – P. 4531.

317. The risk factors for nosocomial infection in chinese patients with active rheumatoid arthritis in Shanghai / X. Wei-Lin, L. Zhuo-Ling, X. Zhen [et al.] // International Scholarly Research Notices. – 2012. – Vol. 2012. – P. ID 215692.
318. The role of antimicrobial stewardship in preventing KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* / E. Carrara, M. Conti, M. Meschiari, C. Mussini // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2021. – Vol. 76, № S 1. – P. i12–i18.
319. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810.
320. Transmission dynamics of hyper-endemic multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Southeast Asian neonatal unit: a longitudinal study with whole genome sequencing / P.W. Smit, N. Stoesser, S. Pol [et al.] // Front Microbiol. – 2018. – № 9. – P. 1197.
321. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections / H.J. Morrill, J.M. Pogue, K.S. Kaye, K.L. LaPlante // Open Forum Infect Dis. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. ofv050.
322. Treacarichi, E.M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections / E.M. Treacarichi, M. Tumbarello // Virulence. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 470-484.
323. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU / R. Zaragoza, P. Vidal-Cortés, G. Aguilar [et al.] // Crit Care. – 2020. – Vol. 24. – P. 383.
324. Very high prevalence of extended-spectrum beta-lactamase- producing Enterobacteriaceae in bacteriemic patients hospitalized in teaching hospitals in Bamako, Mali / S.A. Sangare, E. Rondinaud, N. Maataoui [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172652.
325. Villar, J. Lactate predicts both short- and long-term mortality in patients with and without sepsis / J. Villar, J.H. Short, G. Lighthall // Infect Dis (Auckl). – 2019. – № 12. – P. 1178633719862776.

326. Walsh, T.R. New Delhi metallo- β -lactamase-1: detection and prevention / T.R. Walsh // CMAJ. – 2011. – Vol. 183, № 11. – P. 1240-1241.
327. Walsh, T.R. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria / T.R. Walsh // Clin Microbiol Infect. – 2005. – Vol. 11, S. 6. – P. 2-9.
328. Walther-Rasmussen, J. Class A carbapenemases / J. Walther-Rasmussen, N. Høiby // J Antimicrob Chemother. – 2007. – Vol. 60, № 3. – P. 470-482.
329. Walther-Rasmussen, J. OXA-type carbapenemases / J. Walther-Rasmussen, N. Høiby // J Antimicrob Chemother. – 2006. – Vol. 57, № 3. – P. 373-383.
330. Werneburg, G.T. Catheter-associated urinary tract infections: current challenges and future prospects / G.T. Werneburg // Res Rep Urol. – 2022. – Vol. 14. – P. 109-133.
331. What are the treatment options for resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing bacteria? / M. Spaziante, A. Oliva, G. Ceccarelli, M. Venditti // Expert Opin Pharmacother. – 2020. – Vol. 21, № 15. – P. 1781-1787.
332. Williams, P.C. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children / P.C. Williams // J Paediatr Child Health. – 2020. – Vol. 56, № 6. – P. 864-872.
333. Wilson, H. Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / H. Wilson, M.E. Török // Microb Genom. – 2018. – Vol. 4, № 7. – P. e000197.
334. Wilson, M.E. NDM-1 and the role of travel in its dissemination / M.E. Wilson, L.H. Chen // Curr Infect Dis Rep. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 213-226.
335. Zikos, D. Modeling pneumonia-induced bloodstream infection using graph theory to estimate hospital mortality / D. Zikos, M. Athanasopoulou // Technologies. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 24.