



Гизатуллина Л.Г.¹, Бакиров А.Б.^{1,2}, Масыгутова Л.М.^{1,2}, Кудакеева Р.Х.¹,
Музафарова А.Р.¹

Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов многопрофильного стационара

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Уфа, Россия

Введение. Необычайные генетические возможности микроорганизмов выигрывают от чрезмерного использования человеком антибиотиков для развития множественных механизмов резистентности. Большая численность и неоднородность населения России, наличие территорий со значительными различиями по демографическим, культурным и социально-экономическим показателям, особенности организации и доступности медицинской помощи являются значимыми факторами, оказывающими влияние на распространение генов резистентности к антибактериальной терапии некоторых штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы. Проведена оценка чувствительности к 21 антимикробному препарату 128 изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из различных локусов пациентов многопрофильного стационара, в том числе 16% штаммов из нижних дыхательных путей, 44% — из ран и раневого отделяемого и 40% — из мочи.

Результаты. Установлено, что среди изолятов, выделенных из мочи, фенотипом множественной лекарственной устойчивости (MDR) обладали 20% изолятов, фенотипом экстремальной резистентности (XDR) — 42%. Среди изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных из гнойных ран, фенотипом MDR обладали 18%, фенотипом XDR — 43%. Среди изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных из нижних дыхательных путей, фенотипом MDR обладали 37%, фенотипом XDR — 40%. Во всех группах отсутствуют панрезистентные штаммы.

Наличие генов металло-бета-лактамаз (VIM, IMP, NDM групп) и сериновых карбапенемаз (KPC и OXA-48) при молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦР в режиме реального времени выделенных штаммов *Kl. pneumoniae* установлено в 73,4% случаев.

Результаты определения чувствительности выделенных изолятов выявили низкую активность амоксицилина/клавулановой кислоты, цефалоспоринов III и IV поколений (цефтазидим, цефотаксим, цефепим). К препаратам аминогликозидной группы (амикацину) устойчивы 86,7% изолятов, гентамицину — 100%. Из группы карбапенемов наибольшую активность демонстрировал меропенем — 26,6%, к эртапенему чувствительны около 7%. Из группы фторхинолонов чувствительность варьировалась от 20 до 30%. Наибольшую активность из всех препаратов показал тикарциллин/клавуланат — 33,3%.

Ограничения исследований. Критериями включения в группу обследования и отбора биоматериала служили наличие предыдущей массивной антибактериальной терапии в анамнезе, наличие катетеров, дренажей и т. д.

Заключение. Установлен высокий удельный вес штаммов *Kl. pneumoniae* с фенотипом множественной антибактериальной устойчивости.

Ключевые слова: штаммы *Klebsiella pneumoniae*; резистентность к антибактериальной терапии; гены металло-бета-лактамаз; гены сериновых карбапенемаз

Соблюдение этических стандартов. Обследование пациентов соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», разработанной в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в обследовании. Заключение биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол БЭК от 03.04.2023 г. № 01-04).

Для цитирования: Гизатуллина Л.Г., Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М., Кудакеева Р.Х., Музафарова А.Р. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов многопрофильного стационара. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(9): 909-913. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-909-913> <https://elibrary.ru/solvbn>

Для корреспонденции: Гизатуллина Лилия Галиевна, биолог иммуно-бактериологической лаборатории ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Россия, Уфа. E-mail: Instytut.Ufa@mail.ru

Участие авторов: Гизатуллина Л.Г. — концепция и дизайн исследования, выполнение исследований, написание текста; Бакиров А.Б. — концепция и дизайн исследования; Масыгутова Л.М. — написание текста; Кудакеева Р.Х. — написание текста; Музафарова А.Р. — подбор литературы, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 19.05.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликована: 30.10.2023

Lilia G. Gizatullina¹, Ahat B. Bakirov^{1,2}, Lyaylya M. Masyagutova^{1,2}, Rimma H. Kudakaeva¹,
Alina R. Muzafarova¹

Susceptibility to antimicrobial preparations of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in a multidisciplinary hospital

¹Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, 450008, Russian Federation

Introduction. The extraordinary genetic potential of microorganisms has benefited from human overuse antibiotics to develop multiple resistance mechanisms. The large size and heterogeneity of the Russian population, the presence of territories with significant differences in demographic, cultural, and socio-economic indicators, the features of the management and availability of medical care are significant factors in influencing the spread of resistance genes to antibacterial therapy of some strains of microorganisms.

Materials and methods. Susceptibility to twenty one antimicrobial agents of one hundred twenty eight *Klebsiella pneumoniae* isolates, isolated from various loci of patients in a multidisciplinary hospital, including 16% of strains from the lower respiratory tract, 44% from wounds and wound discharge, and 40% from urine, was assessed.

Results. Among isolates from urine, 20% of isolates were found to have the multidrug resistance (MDR) phenotype, 42% had the extreme resistance phenotype (XDR). Among the isolates of *Kl. pneumoniae* from purulent wounds, 18% had the MDR phenotype, and 43% had the XDR phenotype. Among the isolates of *Kl. pneumoniae* from the lower respiratory tract, 37% had the MDR phenotype, 40% had the XDR phenotype. There are no pan-resistant strains in all groups.

The presence of genes for metallo- β -lactamase (VIM, IMP, NDM groups) and serine carbapenemase (bovine and OXA-48) in molecular genetic study by real-time PCR of isolated *Kl. pneumoniae* was found in 73.4% of cases.

The results of determining the sensitivity of the isolates revealed a low activity of amoxicillin / clavulanic acid, III and IV generation cephalosporins (ceftazidime, cefotaxime, cefepime). 86.7% of isolates are resistant to drugs of the aminoglycoside group (amikacin), and 100% to gentamicin. Of the group of carbapenems, meropenem showed the highest activity – 26.6%, about 7% were sensitive to ertapenem. From the group of fluoroquinolones, sensitivity ranged from 20 to 30%. The highest activity of all drugs was shown by ticarcillin/clavulanate – 33.3%.

Limitations. The criteria for inclusion in the group of examination and selection of biomaterial were the presence of previous massive antibacterial therapy in the anamnesis, the presence of catheters, drains, etc.

Conclusions. There was established a high proportion of strains *Kl. pneumoniae* with the phenotype of multiple antibiotic resistance.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae* strains; resistance to antibiotic therapy; metallo- β -lactamase genes; serine carbapenemase genes

Compliance with ethical standards. The examination of patients corresponded to the ethical standards of the Bioethical Committee of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, developed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Practice in the Russian Federation”, approved by Order No. 266 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/19/2003. All the examined persons signed an informed consent to participate in the survey. Conclusion of the Bioethical Commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (BEC protocol from 03.04.2023 No. 01-04).

For citation: Gizatullina L.G., Bakirov A.B., Masyagutova L.M., Kudakaeva R.H., Muzafarova A.R. Susceptibility to antimicrobial preparations of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in a multidisciplinary hospital. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(9): 909-913. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-909-913> <https://elibrary.ru/solvbn> (In Russ.)

For correspondence: Lilia G. Gizatullina, biologist of the Immuno-Bacteriological Institute of the Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: Instityt.Ufa@mail.ru

Information about the authors:

Gizatullina L.G., <https://orcid.org/0000-0001-7900-233X>
Masyagutova L.M., <https://orcid.org/0000-0003-0195-8862>
Muzafarova A.R., <https://orcid.org/0000-0002-4218-6304>

Bakirov A.B., <https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>
Kudakaeva R.Kh., <https://orcid.org/0000-0002-1704-8495>

Contribution: *Gizatullina L.G.* – research concept and design, research execution, text writing; *Bakirov A.B.* – concept and design of the study; *Masyagutova L.M.* – writing the text; *Kudakaeva R.H.* – writing the text; *Muzafarova A.R.* – selection of literature, writing of the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: May 19, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: October 30, 2023

Введение

Всемирная организация здравоохранения обозначила проблему возникновения резистентности среди наиболее важных бактериальных патогенов как серьёзную угрозу общественному здравоохранению, затрагивающую пациентов во всём мире [1, 2].

Необычайные генетические возможности микроорганизмов выиграли от чрезмерного использования человеком антибиотиков для развития множественных механизмов резистентности [3]. На современном этапе развития бактериологии и смежных с ней наук расшифрованы основные механизмы формирования резистентности (ABR): вследствие мутаций или в результате приобретения генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость [2, 4–8]. Одним из наиболее распространённых и изученных является синтез ферментов, инактивирующих антибиотик (АБ). Феномен выработки бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) впервые описан в конце XX века, и на сегодняшний день исследователями установлена локализация на мобильных клеточных элементах генов, кодирующих приобретённые карбапенемазы, что способствует их быстрому распространению в бактериальных популяциях на обширных географических территориях. Существуют важные различия в географическом распространении, видах бактерий, в которых диссеминируют эти ферменты [1, 9, 10].

По данным Европейского агентства по контролю над заболеваниями (ECDC), в период с 2016 по 2020 г. в ЕС/ЕЭЗ наблюдались тенденции к значительному увеличению оценочного числа инфекций ($p < 0,001$), сопутствующих смертей ($p < 0,001$) и DALY ($p < 0,001$) на 100 тыс. населения из-за устойчивых к антибиотикам бактерий, при этом рези-

стентность *Klebsiella pneumoniae* только за три года выросла с 6,2 до 8,1%¹.

Большая численность и неоднородность населения России, наличие территорий со значительными различиями по демографическим, культурным и социально-экономическим показателям, особенности организации и доступности медицинской помощи являются значимыми факторами, оказывающими влияние на распространение генов резистентности к антибактериальной терапии некоторых штаммов микроорганизмов [11, 12].

Цель работы – оценить чувствительность к антимикробным препаратам и определить гены устойчивости и фенотипы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из различных локусов у пациентов многопрофильного стационара крупного промышленного города.

Материалы и методы

Выделение и идентификация микроорганизмов проведены классическими бактериологическими методами с использованием питательных сред общего и специального назначения.

В процессе данного исследования выделено 128 (100%) изолятов *Kl. pneumoniae* из различных локусов (из проб мокроты – 16%, из проб мочи – 40%, раневого отделяемого – 44%).

На последующем этапе работы проведено определение резистентности полученных чистых культур к двадцать одному препарату антимикробной терапии (АМП), в том числе:

¹ Электронный ресурс. Доступно: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020>

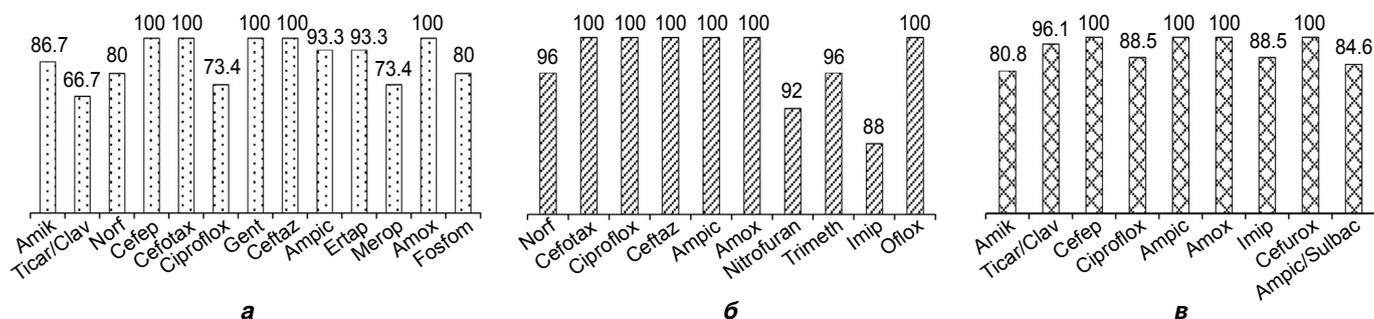


Рис. 1. Резистентность изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных локусов к антимикробным препаратам: а – из мокроты; б – из мочи; в – из раневого отделяемого.

Fig. 1. Resistance of *Kl. pneumoniae* isolates to antimicrobial preparations isolated from different antimicrobial loci: a – from sputum; б – from urine; в – from wound discharge.

аминогликозидам (амикацин, гентамицин), карбапенемам (имипенем, меропенем, эртапенем), пенициллинам (тикарциллин/клавуланат, ам-оксициллин/клавуанат, ампициллин/сульбактам, ампициллин), хинолонам (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), цефалоспорином (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефепим, цефуросксим), нитрофуранам (фурадонин), другим группам антибиотиков (фосфомицин, триметоприм).

Определение чувствительности идентифицированных чистых культур *Kl. pneumoniae* проведено при помощи стандартного диско-диффузионного метода с использованием российских клинических рекомендаций².

Для проведения контроля качества тестов чувствительности на антибактериальные препараты использовали штаммы микроорганизмов *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и стандарт мутности 0,5 по Мак-Фарланду (эквивалент $\approx 1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл).

Исследование продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) проведено при помощи фенотипического метода «двойных дисков», основанного на эффекте подавления активности продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия в отношении оксимино-β-лактамов в присутствии клавулановой кислоты и позволяющего обнаружить продукцию БЛРС у всех изолятов. Для проведения методики использована питательная среда агар Мюллера – Хинтона и бумажные диски с антибиотиками: азтреонам (30 мкг), цефотаксим (30 мкг), цефтазидим (30 мкг), цефтриаксон (30 мкг), цефепим (30 мкг), амоксициллин/клавуланат (20/10 мкг).

Независимо от размера зоны подавления роста изоляты, которые продуцируют БЛРС, трактовали как неактивные ко всем пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам.

Фенотипическую продукцию карбапенемаз проводили методикой инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method – CIM/eCIM).

Распознавание генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48 и металло-β-лактамаз групп NDM, IMP, VIM у штаммов *Kl. pneumoniae*, обладающих множественной устойчивостью (более трёх антибактериальных препаратов), осуществлено ПЦР-методом с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс MDR-MBL-FL», «АмплиСенс MDR-KPC/OXA-48-FL». Выделение ДНК из исследуемых штаммов проведено набором «ДНК-Сорб-АМ» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия).

Все стадии подготовки проб и постановки ПЦР проведены в соответствии с рекомендациями фирм – производителей использованных реагентов.

² Электронный ресурс. Доступно: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583?ysclid=lgzygxbli1z903584100>

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы Система Микробиологического Мониторинга МИКРОБ-2 (СМММ).

Исследуемые изоляты микроорганизмов разграничили на 2 группы чувствительности к АМП: чувствительные и резистентные. Умеренно резистентные штаммы отнесены к категории резистентных.

Результаты

Определение чувствительности штаммов *Kl. pneumoniae* к АМП продемонстрировало высокий уровень антибиотикорезистентности (рис. 1).

Результаты определения чувствительности изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных из мокроты, свидетельствуют о формировании резистентности к бета-лактамам антибиотикам (100% случаев), амоксициллину/клавулановой кислоте, цефалоспорином III и IV поколения (цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму).

Из препаратов аминогликозидной группы 100% выделенных изолятов оказались устойчивыми к гентамицину, к амикацину демонстрировали чувствительность 13,3%. Из группы карбапенемов наибольшая активность установлена у препарата меропенем – 26,6% всех проанализированных штаммов, а к эртапенему чувствительны 6,7%. Из группы фторхинолонов чувствительность варьировалась от 20 до 30%, и доля устойчивых штаммов составила до 80%. Наибольшую активность из всех препаратов продемонстрировал тикарциллин/клавуланат – 33,3%.

Результаты определения чувствительности изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных из проб мочи, показали низкую активность ко многим группам антибактериальных препаратов: установлена 100% резистентность изолятов к пенициллиновой группе и цефалоспорином III и IV поколений. Наибольшую активность в отношении анализируемых штаммов проявил препарат имипенем (12% чувствительных штаммов) из группы карбапенемов. Гораздо меньшее число штаммов чувствительны к норфлоксацину и триметоприму (8 и 4% соответственно).

Изоляты *Kl. pneumoniae*, выделенные из биологического материала раневого отделяемого, в 19,2% случаев проявили чувствительность к амикацину и в 15,4% – к ампициллин-сульбактаму; 11,5% чувствительны к ципрофлоксацину и имипенему. Резистентность проанализированных штаммов в 100% установлена к препаратам: цефепим, амоксициллин-клавуанат, ампициллин и цефуросксим.

Большая часть штаммов проявила нечувствительность к цефалоспорином III и IV поколений, ингибиторо-защищённым β-лактамам, фторхинолонам, аминогликозидам.

Анализ множественной лекарственной устойчивости и распределение полученных штаммов на фенотипы: MDR (нечувствительность как минимум к одному препарату трёх и более классов АМП), XDR (нечувствительность как мини-

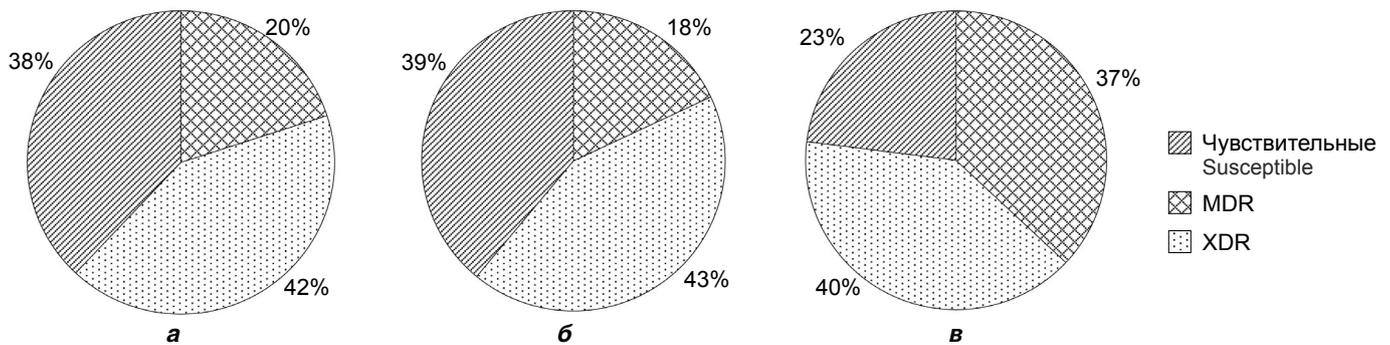


Рис. 2. Фенотипические группы изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных локусов: а – из мочи; б – из раневого отделяемого; в – из мокроты.

Fig. 2. Phenotypic groups of *Kl. pneumoniae* isolates from different loci: а – from urine; б – from wound discharge; в – from sputum.

мум к одному препарату из всех классов АМП, кроме двух и менее классов), PDR (наличие резистентности ко всем классам АМП) свидетельствует о наличии различий в зависимости от локуса. Так, в штаммах, выделенных из мочи, фенотипом MDR обладали 20% изолятов, фенотипом XDR – 42%, и отсутствовали штаммы с фенотипом PDR. Изоляты клебсиелл, выделенных из раневых поверхностей, обладали фенотипом MDR в 18% случаев, фенотипом XDR – в 43%.

Изоляты клебсиелл, выделенных из мокроты, обладают фенотипом MDR в 37%, фенотипом XDR – в 40% (рис. 2).

Проведение молекулярно-генетического исследования штаммов *Kl. pneumoniae* ПЦР-методом в режиме реального времени позволило идентифицировать в 73,4% случаев гены самых распространённых металло-β-лактамаз (VIM, IMP, NDM, OXA-48) и сериновых карбапенемаз (KPC и OXA-48). Карбапенемазы одного молекулярного класса, преимущественно молекулярного класса А – KPC, обнаружены у 5,4% штаммов. В большинстве случаев выделены штаммы с одновременным наличием генов групп металло-β-лактамаз класса В и сериновой группы класса D, при этом удельный вес одновременного присутствия генов групп металло-β-лактамаз VIM, NDM-1 и сериновой группы – OXA-48 составил 53,9%; одновременного присутствия NDM-1 и OXA-48 – 7,8%; сочетание VIM и OXA-48 – 6,3% штаммов.

Методика деактивации карбапенемов показала положительный результат для всех изолятов, обладающих генами карбапенемаз. Структура резистентности к антибиотикам не зависела от вида вырабатываемой карбапенемазы.

Обсуждение

Устойчивость грамотрицательных микроорганизмов к группе бета-лактамов антибактериальных препаратов зачастую может быть показателем множественной лекарственной устойчивости, которая включает не только бета-лактамы, но и другие классы антибиотиков [13, 14]. Широкое распространение патогенов, способных к активной продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз, безусловно, значительно снижает терапевтическую эффективность наиболее востребованных и используемых на сегодняшний день в практике лечения тяжёлых инфекций бета-лактамов антибиотиков [15].

По данным AMRmap – онлайн-платформы, аккумулирующей данные по резистентности к антимикробным препаратам в России и имеющей ряд модулей по фильтрации, анализу и представлению информации по активности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам, отмечается значительный рост количества резистентных к карбапенемам штаммов. Так, резистентность к меропенему среди изолятов *Kl. pneumoniae* в Российской Федерации к 2018 г. возросла до 32,6% (относительно 8,3% в 2014 г.), а к 2020 г. уже составила 44,4%. К имипенему

в 2014 г. установлена резистентность 16,4% изученных нозокомиальных штаммов, в 2018 г. – 29,8%, в 2020 г. – 40,6% штаммов; к эртапенему резистентность изученных изолятов возросла с 35,6% (в 2014 г.) до 59,9% (в 2018 г.) и к 2020 г. уже составила более 60% [16].

Ограничения исследований. Критериями включения в группу исследования и отбора биоматериала служили наличие предыдущей массивной антибактериальной терапии в анамнезе, наличие катетеров, дренажей и т. д.

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о высоком удельном весе резистентных изолятов, выделенных из различных проб биоматериала, в том числе и карбапенемам. Резистентность к меропенему демонстрировали 73,4%, к имипенему – 87% и к эртапенему – 93,3% проанализированных штаммов.

Полученные данные согласуются с данными других исследований, поскольку, согласно опубликованным данным результатов крупномасштабного эпидемиологического изучения штаммов *Enterobacterales* в различных регионах Российской Федерации, проведённого в течение 2014–2016 гг. [10], преимущественными типами карбапенемаз, продуцируемых изолятами *Kl. pneumoniae*, явились ферменты группы OXA-48, при этом металло-β-лактамазы группы NDM были гораздо менее распространены.

Результаты проведённого анализа свидетельствуют о наличии корреляции результатов с показателями, полученными при ПЦР-исследовании изолятов *Kl. pneumoniae*, что, несомненно, свидетельствует о выраженном сокращении АМП для лечения клебсиеллезных инфекций [17].

Свои коррективы в формирование антибиотикорезистентности внесла пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, поскольку зачастую отмечалось как применение АМП населением самостоятельно, так и повсеместное назначение её в стационарах. Зачастую избыточное и неоправданное применение указанной группы препаратов способствовало селекции резистентных штаммов энтеробактерий [18].

Дальнейшее прогрессирование резистентности *Kl. pneumoniae* к антибактериальной терапии значительно усложняет возможности и эффективность терапии тяжёлой инфекционной патологии.

Заключение

Результаты исследования штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных локусов у пациентов многопрофильного стационара, демонстрируют высокий уровень устойчивости к различным группам АМП, в том числе и к карбапенемам. Сохраняет свою актуальность необходимость повсеместного контроля формирования резистентных штаммов *Kl. pneumoniae* к карбапенемам и другим антибактериальным препаратам в целях торможения распространения бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемаз и возможностей использования чувствительных антибиотиков последнего резерва.

Литература

(п.п. 1–8, 13, 14 см. References)

9. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2007; 9(1): 75–9. <https://elibrary.ru/rckgwh>
10. Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазо-продуцирующих штаммов *Enterobacterales* в России: результаты эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20(4): 362–9. <https://elibrary.ru/zaghhn>
11. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханёк А.А. Распространённость генов антибиотикорезистентности bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(3): 44–9. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49> <https://elibrary.ru/hlwyoc>
12. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А. и др. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорождённых с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(5): 139–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146> <https://elibrary.ru/sjpyed>
15. Лазарева И.В., Агеев В.А., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3): 320–28. <https://elibrary.ru/vbfun1>
16. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23(2): 198–204. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204> <https://elibrary.ru/mcleon>
17. Бонда Н.А., Стома И.О., Осипкина О.В., Зятков А.А., Шафорост А.С., Карпова Е.В. и др. Молекулярно-генетические маркеры резистентности и вирулентности инвазивных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по данным полногеномного секвенирования. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023; 20(1): 7–15. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-01> <https://elibrary.ru/ybrfyp>
18. Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Акуленок О.М., Окулич В.К., Генералов И.И., Лескова Н.Ю. и др. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10(3): 15–22. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22> <https://elibrary.ru/hbehay>

References

1. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
2. Huemer M., Mairpady Shambat S., Brugger S.D., Zinkernagel A.S. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020; 21(12): e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
3. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010; 74(3): 417–33. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00016-10>
4. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov. Today Technol.* 2014; 11: 33–9. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
5. Hall C.W., Mah T.F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017; 41(3): 276–301. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux010>
6. Wenczewicz T.A. Crossroads of antibiotic resistance and biosynthesis. *J. Mol. Biol.* 2019; 431(18): 3370–99. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.06.033>
7. Ogawara H. Comparison of antibiotic resistance mechanisms in antibiotic-producing and pathogenic bacteria. *Molecules*. 2019; 24(19): 3430. <https://doi.org/10.3390/molecules24193430>
8. Lerminiaux N.A., Cameron A.D.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can. J. Microbiol.* 2019; 65(1): 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
9. Sidorenko S.V. Trends in the Spread of antibiotic resistance among pathogens of community-acquired infections in the Territory of the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2007; 9(1): 75–9. <https://elibrary.ru/rckgwh> (in Russian)
10. Shaydullina E.R., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E.Yu., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Antimicrobial resistance of nosocomial carbapenemase-producing *Enterobacterales* in Russia: results of surveillance, 2014–2016. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimitkrobnaya khimioterapiya*. 2018; 20(4): 362–9. <https://elibrary.ru/zaghhn> (in Russian)
11. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanev A.A. Prevalence of antibiotic resistance genes bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM in enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2022; 21(3): 44–9. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49> <https://elibrary.ru/hlwyoc> (in Russian)
12. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Davidiyuk Yu.N., Khaliullina S.V., Lyubin S.A., et al. Virulence and antibiotic resistance of isolates of *Klebsiella pneumoniae* in newborns with localized and generalized forms of infection. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(5): 139–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146> <https://elibrary.ru/sjpyed> (in Russian)
13. Khamari B., Kumar P., Pradeep B.E. Resistance to nitrofurantoin is an indicator of extensive drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(4). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001347>
14. Gervasoni S., Spencer J., Hinchliffe P., Pedretti A., Vairoletti F., Mahler G., et al. A multiscale approach to predict the binding mode of metallo beta-lactamase inhibitors. *Proteins*. 2022; 90(2): 372–84. <https://doi.org/10.1002/prot.26227>
15. Lazareva I.V., Ageevets V.A., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance: the role of carbapenemases. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2018; 20(3): 320–28. <https://elibrary.ru/vbfun1> (in Russian)
16. Kuz'menkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Eydel'shteyn M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimitkrobnaya khimioterapiya*. 2021; 23(2): 198–204. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204> <https://elibrary.ru/mcleon> (in Russian)
17. Bonda N.A., Stoma I.O., Osipkina O.V., Zyat'kov A.A., Shaforost A.S., Karpova E.V., et al. Molecular genetic markers of resistance and virulence of invasive *Klebsiella pneumoniae* strains according to whole genome sequencing data. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2023; 20(1): 7–15. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-01> <https://elibrary.ru/ybrfyp> (in Russian)
18. Tapal'skiy D.V., Karpova E.V., Akulenok O.M., Okulich V.K., Generalov I.I., Leskova N.Yu., et al. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* against the background of the COVID-19 pandemic: experience of the multidisciplinary hospital. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021; 10(3): 15–22. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22> <https://elibrary.ru/hbehay> (in Russian)