



Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae*

И. Н. СЫЧЕВ^{1,3}, О. В. ИГНАТЕНКО¹, С. В. ЯКОВЛЕВ^{1,2}, Л. В. ФЕДИНА¹, Е. Н. БУРМИСТРОВА¹, М. П. СУВОРОВА^{1,2}, Т. Д. РАСТВОРОВА³, Е. В. СТРИГУНКОВА³, Р. Х. МУХАМАДИЕВ³

¹ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина, Москва, РФ

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РФ

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить факторы риска, исходы инфекций, вызванных колистин-резистентной *K. pneumoniae* (CRKP), а также оценить чувствительность этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам для определения наиболее адекватных опций антибиотикотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены штаммы *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в ОРИТ скоропомощного стационара в период с октября 2020 г. по август 2022 г. Идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом анализаторе PHOENIX, определение чувствительности к антибиотикам изучали методом серийных микроразведений в агаре с определением МПК. Детекцию карбапенемаз осуществляли методом ПЦР. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии EUCAST. Клиническую эффективность стартовой терапии оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта.

Результаты. У 58,9% пациентов инфекция характеризовалась тяжелым течением, значение SOFA составило от 1 до 16 баллов (в среднем 5,8 баллов). 88,2% пациентов получали ранее антибиотики, наиболее часто – карбапенемы. Инфекции, вызванные CRKP, возникали чаще у мужчин старших возрастных групп с коморбидностью. Клиническая эффективность стартовой антибактериальной терапии составила 41,2%. В 47,1% случаев эффект отсутствовал, что потребовало коррекции терапии. Без учета пациентов, у которых было невозможно оценить эффект, эрадикация была достигнута у 33,3% пациентов. 64,6% пациентов были выписаны или переведены в другой стационар; умерло 6 пациентов в сроки от 5 до 41 дня после диагностики CRKP инфекции. Летальный исход чаще наблюдался у женщин ($p=0,042$), пациентов с более высоким индексом коморбидности ($p=0,027$), в случае сепсиса и/или септического шока ($p=0,011$), а также при более раннем выявлении CRKP после госпитализации ($p<0,001$).

Заключение. Показано, что эффективность стартовой антибактериальной терапии после выявления CRKP инфекции ассоциируется с выживаемостью пациентов и снижением риска летального исхода с отношением шансов 3,5. Также мы выявили факторы риска летальности при инфекции, вызванной CRKP: коморбидность, сепсис, длительность госпитализации и женский пол.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антимикробная резистентность, колистинорезистентность, Enterobacterales, карбапенемазы, полимиксины, антибактериальная терапия

Для цитирования: Сычев И. Н., Игнатенко О. В., Яковлев С. В., Федина Л. В., Бурмистрова Е. Н., Суворова М. П., Растворова Т. Д., Стригунова Е. В., Мухамадиев Р. Х. Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 24–34. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-24-34.

A pilot study of the clinical significance and outcomes of infections in the ICU caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

I. N. SYCHEV^{1,3}, O. V. IGNATENKO¹, S. V. YAKOVLEV^{1,2}, L. V. FEDINA¹, E. N. BURMISTROVA¹, M. P. SUVOROVA^{1,2}, T. D. RASTVOROVA³, E. V. STRIGUNKOVA³, R. KH. MUKHAMADIEV³

¹ S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the risk factors, outcomes of infections caused by colistin-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) and to evaluate the sensitivity of these microorganisms to antibacterial agents to determine the most adequate antibiotic therapy options.

Materials and methods. *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in the ICU of an acute care hospital between October 2020 and August 2022 were included in the study. Microorganisms were identified using an automatic analyzer PHOENIX. The determination of antibiotic sensitivity was studied by the method of serial micro-dilutions in agar with the determination of MIC EUCAST criteria were used to interpret sensitivity. Detection of carbapenemases was carried out by PCR. Clinical efficacy of starter therapy was evaluated as recovery/improvement and no effect.

Results. The infection was characterized by a severe course in 58.9% of patients, with SOFA scores ranging from 1 to 16 points (mean 5.8 points). 88.2% of patients had received prior antibiotics, most commonly carbapenems. CRKP infections occurred more frequently in older men with comorbidity. The clinical efficacy of initial antibiotic therapy was 41.2%. In 47.1% of cases, there was no effect, which required adjustment of therapy. Excluding patients in whom it was impossible to evaluate the effect, eradication was achieved in 33.3% of patients. 64.6% of patients were discharged or transferred to another hospital; 6 patients died between 5 and 41 days after diagnosis of CRKP infection. Fatal outcome was more frequent in women ($p=0.042$), patients with higher comorbidity index ($p=0.027$), in case of sepsis and/or septic shock ($p=0.011$), and in earlier detection of CRKP after hospitalization ($p<0.001$).

Conclusion. The efficacy of initial antibiotic therapy after detection of CRKP infection has been shown to be associated with patient survival and reduced risk of mortality with an odds ratio of 3.5. We also identified risk factors for mortality in CRKP infection: comorbidity, sepsis, duration of hospitalization and female gender.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial resistance, colistin resistance, Enterobacterales, carbapenemases, polymyxins, antibiotic therapy

For citation: Sychev I. N., Ignatenko O. V., Yakovlev S. V., Fedina L. V., Burmistrova E. N., Suvorova M. P., Rastvorova T. D., Strigunkova E. V., Mukhamadiev R. Kh. A pilot study of the clinical significance and outcomes of infections in the ICU caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 24–34. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-24-34.

Для корреспонденции:

Людмила Владимировна Федина
E-mail: fedina201368@gmail.com

Correspondence:

Ludmila V. Fedina
E-mail: fedina201368@gmail.com

Введение

Инфекции, вызванные устойчивыми к карбапенемам Enterobacterales, в частности *Klebsiella pneumoniae*, представляют значительную терапевтическую проблему, серьезно ограничивая и усложняя опции лечения нозокомиальных инфекций [5, 10, 12]. За последнее десятилетие отмечается неуклонный рост штаммов микроорганизмов с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам, что становится более серьезной проблемой для системы общественного здравоохранения во всем мире, в особенности для развивающихся стран [15, 18].

K.pneumoniae способна формировать несколько механизмов резистентности к антибиотикам. К наиболее распространенным относятся продукция различных бета-лактамаз, в частности, расширенного спектра (БЛРС), в результате чего наблюдается устойчивость к цефалоспорином I–IV поколений. В последние 10 лет стала актуальной продукция карбапенемаз, среди которых наиболее распространены карбапенемазы класса A (KPC), класса D (OXA-48) и класса B (NDM, VIM) [5, 13]. Карбапенемазы эффективно гидролизуют карбапенемы и практически все другие бета-лактамы, а также наблюдается ассоциированная устойчивость к антибиотикам других классов – аминогликозидам, фторхинолонам.

Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*, характеризуются высокой летальностью из-за ограниченных опций терапии и позднего ее назначения [17, 22].

В последние годы в медицине возникла новая угроза – устойчивость грамотрицательных бактерий, в том числе, *K.pneumoniae*, к полимиксинам – колистину и полимиксину В, причем устойчивость к полимиксинам обычно сочетается с карбапенем-резистентностью [11, 16, 23, 31, 32].

Мишенью полимиксинов является наружная мембрана грамотрицательных бактерий из-за электростатического притяжения и, в результате, происходит нарушение целостности мембраны микроорганизма, но точный механизм действия, приводящий к гибели бактериальных клеток, до конца не выяснен [24].

Большинство идентифицированных механизмов резистентности к полимиксинам у грамотрицательных бактерий включают изменения в структуре липополисахарида (ЛПС), поскольку полимиксины первоначально взаимодействуют с отрицательно заряженным компонентом липида-A ЛПС. Контролируемое добавление положительно заряженных остатков к ЛПС приводит к уменьшению отрицательного заряда на поверхности бактерий и, следовательно, к уменьшению взаимодействия между полимиксином и ЛПС [29]. Другим возможным

механизмом развития резистентности является повышенный эффлюкс антибиотика [7].

Цель настоящего исследования – изучить факторы риска, исходы инфекций, вызванных колистин-резистентной *K.pneumoniae* (CRKP), а также оценить чувствительность этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам для определения наиболее адекватных опций антибиотикотерапии.

Материалы и методы

В исследование были включены все штаммы *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в ОРИТ скоропомощного стационара в период с октября 2020 г. по август 2022 г. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили на автоматическом анализаторе РНОENIX и стандартизованным диско-диффузионным методом. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Штаммы микроорганизмов со значениями МПК колистина > 2 мг/л были расценены как устойчивые, были сохранены и отправлены в центральную лабораторию. EUCAST и Американская организация NCCLS не приводят критерии чувствительности к биапенему. Мы использовали критерии, приведенные в инструкции по медицинскому применению биапенема на основании критериев Japan Society of Chemotherapy и фармакодинамические критерии [1]: чувствительные штаммы – МПК ≤ 4 мг/л, устойчивые штаммы > 8 мг/л.

В центральной микробиологической лаборатории (ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, отдел молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии, зав. – чл.-корр. РАН, профессор С. В. Сидоренко) проводили ре-идентификацию микроорганизмов и определяли чувствительность к антибиотикам методом серийных микроразведений в агаре с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК). Для оценки чувствительности к антибиотику использовали популяционные показатели – МПК₅₀ (концентрации антибиотика, подавляющие 50% штаммов) и МПК₉₀ (концентрации, подавляющие 90% штаммов). Детекцию карбапенемаз осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При описании фенотипов полирезистентности использовали следующие критерии ECDC/EMA (European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency): MDR (multi-drug resistant) – множественная устойчивость, микроорганизм проявляет устойчивость к 3 антибиотикам

Таблица 1. Клиническая характеристика 17 пациентов с инфекцией, вызванной колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)**Table 1. Clinical characteristics of 17 patients with infection caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP)**

Показатель	Значения, количество (%) или M±SD
<i>Демографические</i>	
Возраст, диапазон (лет)	38–90
Средний возраст, лет	61,2 ± 19,1
Мужской пол	15 (88,2)
Индекс коморбидности Charlson, балл	4,5 ± 2,8
Хирургические вмешательства	9 (52,9)
Пациенты с ИВЛ	8 (47,1)
APACHE II, балл	13,7 ± 5,9
SOFA, балл	5,8 ± 4,2
<i>Характер инфекции</i>	
Внебольничная	1 (5,9)
Нозокомиальная	16 (94,1)
<i>Тяжесть инфекции</i>	
Без сепсиса	7 (41,2)
Сепсис	8 (47,0)
Септический шок	2 (11,8)
<i>Диагноз инфекции</i>	
Нозокомиальная пневмония	6 (35,3)
НПивл	6 (35,3)
Инфекция МВП	3 (17,6)
Менингит	2 (11,8)
<i>Источник выделения CRKP*</i>	
Респираторный секрет	12 (60)
Кровь	4 (20)
Моча	3 (15)
СМЖ	1 (5)
<i>Предшествующая антибактериальная терапия</i>	
Да	15 (88,2)
Нет	2 (11,8)
<i>Предшествующие антибиотики (n=33)</i>	
Карбапенемы	12 (40)
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	4 (13,3)
Полимиксин	3 (10)
Тигециклин	3 (10)
Амикацин	3 (10)
Фосфомицин	2 (6,7)
Ингибиторозащищенные цефалоспорины	2 (6,7)
Ко-тримоксазол	1 (3,3)

* – у некоторых пациентов CRKP была выделена из 2 локусов.

и более; XDR (extremely-drug resistant) – экстремальная резистентность, микроорганизм характеризуется чувствительностью только к 1 или 2 антибиотикам; PDR (pan-drug resistant) – устойчивость ко всем антибиотикам [8, 33].

У всех пациентов, у которых были выделены CRKP, регистрировали данные анамнеза, жизненные параметры (температура, частота дыхания, ЧСС, АД), факторы риска резистентных возбудителей, показатели тяжести пациента и инфекции (APACHE II, SOFA), оценивали наличие и выра-

женность органной дисфункции до начала лечения, а также лабораторные показатели (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок, прокальцитонин) до начала и после окончания антибактериальной терапии.

Клиническую эффективность стартовой терапии оценивали как выздоровление/улучшение и отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект терапии (выздоровление или улучшение) расценивали в случае положительной динамики клинической картины инфекции и лабораторных

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам колистин-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Table 2. Antibiotic sensitivity of colistin-resistant strains of Klebsiella pneumoniae

Антибиотик	Диапазон МПК, мг/л	МПК50, мг/л	МПК90, мг/л	% NR
Азтреонам/авибактам	0,06–32	0,125	1	90
Биапенем	2–32	8	32	66,7
Цефтазидим/авибактам	0,25–256	2	256	60
Тигециклин	0,5–64	2	16	60*10**
Гентамицин	0,125–128	1	64	50,0
Цефепим/сульбактам	0,5–256	256	256	33,3
Цефтолозан/тазобактам	0,5–256	128	256	33,3
Азтреонам	0,25–256	256	256	33,3
Амикацин	1–64	16	64	30
Ко-тримоксазол	1–256	64	64	30
Меропенем	2–32	16	32	20
Дорипенем	8–64	16	64	0
Эртапенем	8–64	64	64	0
Пиперациллин/тазобактам	64–256	256	256	0
Фосфомицин	256–512	512	512	0
Колистин	4–256	64	64	0

* – критерии чувствительности FDA и Инструкции по медицинскому применению; ** – критерии чувствительности EUCAST для *E.coli*; NR – не резистентные штаммы.

показателей ко дню завершению антибактериальной терапии ± 2 дня). При этом не было необходимости дополнительного назначения антибиотиков для лечения данной инфекции в течение 10 дней после отмены исследуемых антибиотиков. Клиническую оценку «невозможно оценить» применяли в тех случаях, когда продолжительность антибактериальной терапии составила менее 72 часов. Бактериологический эффект оценивали как эрадикацию возбудителя или персистенцию. При невозможности проведения микробиологического исследования на фоне или после окончания терапии эффект признавали как «невозможно оценить». В случае новой инфекции после окончания терапии, вызванной первоначальным микроорганизмом, эффект оценивали как отрицательный – «отсутствие эффекта».

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро – Уилка.

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M \pm SD$). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам рассчитывали в процентах исходя из соотношения нечувствительных (резистентных) штаммов к общему количеству протестированных штаммов. При проверке гипотез статистически значимыми резуль-

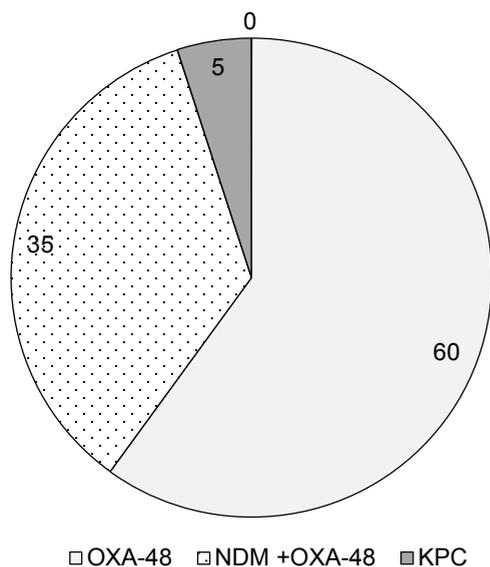
таты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

За исследуемый период было выявлено 17 случаев инфекций, вызванных CRKP. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Преобладали мужчины старшей возрастной группы, отягощенные сопутствующими заболеваниями – индекс коморбидности составил от 0 до 10 баллов (в среднем 4,5). У большинства пациентов инфекция была нозокомиальной и преобладала пневмония (70,6%); у 4 пациентов (23,5%) инфекция сопровождалась бактериемией. Примерно половина пациентов в ОРИТ находилась на ИВЛ, АРАСНЕ II в среднем составил 13,7 баллов. У 10 пациентов (58,8%) инфекция характеризовалась тяжелым течением (сепсис или септический шок), значение SOFA составило от 1 до 16 баллов (в среднем 5,8 баллов). Большинство пациентов (88,2%) получали ранее антибиотики (для лечения текущей или более ранней инфекции), наиболее часто – карбапенемы.

CRKP была выделена в сроки от 5 до 67 дней после госпитализации (в среднем $34,1 \pm 18,1$ день) и на 3–49 день после развития инфекции (в среднем $20,1 \pm 19,7$ дней). Источником выделения CRKP был респираторный секрет (БАЛ – 4, аспират трахеи – 7, мокрота – 1), кровь (4 пациента), а также моча и ликвор.

Все выделенные штаммы были устойчивы к колистину (МПК > 2 мг/л) и большинству других антибиотиков (табл. 2). На основании данных чувствительности 3 микроорганизма были отнесены к категории MDR (17,7%), 9 – к категории



Карбапенемазы, выявленные у колистин-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Carbapenemases identified in colistin-resistant strains of Klebsiella pneumoniae

XDR (52,9%), 5 – к категории PDR (29,4%). У всех штаммов CRKP были выявлены 1 или 2 карбапенемазы (рис. 1). Неудивительно, что доминирует карбапенемаза класса D OXA-48, а также карбапенемаза класса B NDM, которые являются наиболее распространенными в стационарах нашей страны [3, 6].

Исходы заболевания представлены в табл. 3. Клиническая эффективность стартовой антибактериальной терапии составила 41,2%, ее назначали в эмпирически или целенаправленно. В 47,1% случаев эффект отсутствовал, что потребовало коррекции терапии. В 2 случаях эффективность невозможно было оценить (один пациент переведен в другой стационар, другой пациент получал терапию менее 72 часов). У 8 из 17 пациентов не удалось оценить бактериологическую эффективность из-за отсутствия биоматериала для исследования после лечения. Эрадикацию CRKP удалось достичь у 3 пациентов, персистенция наблюдалась у 6. Без учета пациентов, у которых было невозможно оценить эффект, эрадикация была достигнута у 3 из 9 пациентов (33,3%).

Для лечения CRKP инфекции были назначены разные антибиотики, 16 из 17 пациентов получали комбинированную терапию, наиболее часто использовали различные комбинации полимиксина, тигециклина, меропенема и цефоперазона/сульбактама. Не удалось установить различий в режимах антибактериальной терапии среди выписанных и умерших пациентов, а также у пациентов с достигнутой эрадикацией CRKP и ее персистенцией.

Большинство пациентов (64,6%) были выписаны или переведены в другой стационар; умерло 6 пациентов в сроки от 5 до 41 дня (в среднем $13,83 \pm 13,78$ дней, медиана 9 дней) после диагностики CRKP инфекции и начала терапии. Харак-

теристика выживших и умерших пациентов с инфекцией, вызванной CRKP, представлена в табл. 4. Летальный исход статистически значимо чаще наблюдался у женщин, пациентов с более высоким индексом коморбидности, в случае сепсиса и/или септического шока, а также при более раннем выявлении CRKP после госпитализации. Также отмечена тенденция, что у умерших был больший возраст и более высокие значения прокальцитонина.

Нами проведен дополнительный анализ связи эффективности стартовой антибактериальной терапии CRKP инфекций с исходами инфекции. В случае эффективной стартовой антибактериальной терапии вероятность смерти была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, у которых стартовая терапия была неэффективной (точный критерий Фишера 0,007, $p < 0,05$); отношение шансов составило 3,5.

Обсуждение

Проблема CRKP имеет важное медицинское значение, так как этот микроорганизм является самым частым возбудителем нозокомиальных инфекций в стационарах России [4]. Ранее нами было показано, что при выделении *K. pneumoniae* из гемокультуры доля CRKP увеличилась с 1,1% в 2018 г. до 6,6% в 2021 г. [2]. По данным систематического обзора и мета-анализа, распространенность колистин-резистентности среди *K. pneumoniae* в среднем составляет 3,1%, но в некоторых регионах мира может быть выше, вплоть до 20%; при этом частота CRKP была значительно выше в ОРИТ (11,5%) по сравнению с другими отделениями (3,0%) [31]. Сходные данные о распространенности CRKP около 9% приводятся в других работах, но есть и более высокие цифры, полученные в Бразилии – 29,5% [14, 25, 30].

Как правило, у *K. pneumoniae* колистин-резистентность ассоциируется с карбапенем-резистентностью. В нашем исследовании все штаммы CRKP продуцировали карбапенемазы, как и в исследовании P. Huang et al. (2022); в некоторых работах продукция карбапенемаз у CRKP была ниже – 73–77% [14, 19, 27]. Нами выявлено преобладание 2 типов карбапенемаз у CRKP – OXA-48 и NDM. Сходные карбапенемазы у CRKP обнаружены в других работах, но есть и данные о преобладании карбапенемазы класса A – KPC [2, 8, 9, 14, 19, 27, 28]. Нами ранее показано, что в случае продукции *K. pneumoniae* карбапенемазы OXA-48 устойчивость к колистину составляет 14,6%, а при сочетании 2 карбапенемаз – OXA-48 и NDM – 50% [2].

В нашем исследовании инфекции, вызванные CRKP, были чаще у мужчин старших возрастных групп с коморбидностью; более чем в половине случаев инфекции характеризовались тяжелым течением с развитием сепсиса и/или септического шока. Во многих исследованиях показано, что независимыми факторами риска колистин-резистентности являются длительность нахождения в

Таблица 3. Исход заболевания у 17 пациентов с инфекцией, вызванной колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae*

Table 3. Outcome in 17 patients with infection caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Показатели (переменные)	Значения, n (%) или M±SD
<i>Клиническая эффективность стартовой терапии инфекции CRKP</i>	
Выздоровление	7 (41,2)
Отсутствие эффекта	8 (47,1)
Невозможно оценить	2 (11,8)
<i>Бактериологическая эффективность терапии инфекции CRKP</i>	
Эрадикация	3 (17,6)
Персистирование	6 (35,3)
Невозможно оценить	8 (47,1)
<i>Антибиотики, назначенные для терапии инфекции CRKP</i>	
Полимиксин В + тигециклин	3 (17,6)
Полимиксин + тигециклин + меропенем	2 (11,8)
Полимиксин + меропенем	2 (11,8)
Цефоперазон/Сульбактам + полимиксин	2 (11,8)
Тигециклин + меропенем	2 (11,8)
Фосфомицин +цефоперазон/сульбактам + тигециклин	2 (11,8)
Другие комбинации	4 (23,5)
Длительность терапии, дни	18,13 ± 13,6
<i>Исходы заболевания</i>	
Выписка	9 (52,8)
Перевод в другой стационар	2 (11,8)
Смерть	6 (35,3)
30-дневная летальность	5 (29,4)
Количество дней в стационаре после выделения CRKP	18,71 ± 13,53

Таблица 4. Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов с инфекцией, вызванной колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* (M ± SD)

Table 4. Comparative characteristics of surviving and deceased patients with infection caused by colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (M ± SD)

Показатель	Выздоровевшие (n=11)	Умершие (n=6)	t-критерий Стьюдента	p
Средний возраст, лет	54,73 ± 15,28	73,00 ± 21,06	1,87	0,082
Пол: мужчины (n=15) женщины (n=2)	11 0	4 2	4,16	0,042
Индекс коморбидности Charlson, балл	3,45 ± 2,34	6,50 ± 2,51	2,47	0,027
APACHE II, балл	13,27 ± 22,28	14,60 ± 9,58	0,17	0,866
SOFA, балл	5,36 ± 4,57	6,8 ± 3,27	0,75	0,465
СРБ, мг/л	139,70 ± 83,45	182,26 ± 73,98	1,08	0,297
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,41 ± 5,26	10,80 ± 4,91	0,15	0,881
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	261,36 ± 145,98	183,33 ± 86,90	1,38	0,189
Прокальцитонин, нг/мл	20,77 ± 16,54	34,5 ± 12,99	1,89	0,080
Альбумин, г/л	18,36 ± 7,79	18,73 ± 11,63	0,07	0,946
Пациенты на ИВЛ	6	4	0,24	0,628
Сепсис и/или септический шок	4	6	6,49	0,011
Среднее кол-во дней в стационаре до выделения CRKP	39,91 ± 19,63	7,33 ± 3,20	5,38	< 0,001

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ОРИТ, ИВЛ, предшествующее применение колистина [9, 11, 19, 25, 33]. По нашим данным только 3 из 17 пациентов ранее получали полимиксин В и гораздо больше пациентов (12) – карбапенемы. Интересные данные отмечены в 2 исследованиях, подтверждающих, что назначение тигециклина

совместно с колистином снижает риск формирования устойчивости к полимиксинам [19, 26].

Нами показано, что 52,9 и 29,4% штаммов CRKP относятся к категории XDR и PDR, в другой работе среди CRKP также преобладали XDR штаммы – 82,4% [8]. Наименьшая устойчивость наблюдалась

к азтреонаму/авибактаму, однако этот антибиотик в настоящее время не зарегистрирован в РФ. Следует отметить, что среди карбапенемов наиболее активным оказался биапенем – устойчивость 33,3%, в то время как к меропенему устойчивость была 80%, а к дорипенему и эртапенему – 100%. Сходные данные, демонстрирующие что биапенем в меньшей степени подвержен гидролизу карбапенемазами класса В (NDM) и D (OXA-48), приводят и другие авторы [1, 6, 21]. Следует отметить достаточно высокий уровень устойчивости CRKP к цефтазидиму/авибактаму (40%), что не удивительно из-за широкого распространения у *K. pneumoniae* металло-карбапенемаз класса В. Среди аминогликозидов более высокую активность против CRKP демонстрирует гентамицин. Интересен тот факт, что в 33% случаев CRKP сохраняет активность цефепим/сульбактам, который обычно назначается в стартовой эмпирической терапии нозокомиальных инфекций; также определенный потенциал есть у азтреонама и цефтолозана/тазобактама. Следует отметить, что CRKP была полностью нечувствительна к фосфомицину. Неоднозначной является трактовка чувствительности CRKP к тигециклину: при использовании критериев FDA ($R > 2$ мг/л) чувствительными оказываются 60% штаммов, а критериев EUCAST для *Escherichia coli* ($R > 0,5$ мг/л) – только 10%.

Клиническая эффективность стартовой терапии CRKP инфекций оказалась не высокой – 41,2%, также как и бактериологическая эффективность – 17,6%. При этом 30-дневная летальность (29,4%) оказалась не такой высокой, как в других исследованиях (45–71,4%) [11, 20, 25], но сходной с данными, которые приводят Р. Huang с коллегами – 23% [19]. К факторам риска летальности при инфекции, вызванной CRKP, относят длительность нахождения в ОРИТ, возраст, коморбидность, иммунодефицит и сепсис [9, 19, 20, 33]. По нашим данным также

коморбидность, сепсис и длительность госпитализации являются факторами риска летальности, но еще дополнительно и женский пол. Как и в других исследованиях, нами не выявлено преимуществ каких-либо комбинированных режимов антибактериальной терапии в снижении летальности [9, 20, 22, 25].

В нашем исследовании показан важный вывод, что эффективность стартовой антибактериальной терапии после выявления CRKP инфекции, ассоциируется с выживаемостью пациентов и снижением риска летального исхода с отношением шансов 3,5; сходный вывод приводится в исследовании I. Balkan et al. (2021), в котором установлено, что микробиологический успех в первые 7 суток терапии повышает вероятность выживания пациентов с CRKP инфекцией [9].

Заключение

Klebsiella pneumoniae с экстремальной устойчивостью к антибиотикам является основным возбудителем тяжелых поздних нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ. В нашей работе мы показали, что 52,9 и 29,4% штаммов CRKP относятся к категории XDR и PDR. При этом клиническая эффективность стартовой терапии CRKP инфекций оказалась не высокой – 41,2%, также как и бактериологическая эффективность – 17,6%. При этом 30-дневная летальность составила всего 29,4%. Было показано, что эффективность стартовой антибактериальной терапии после выявления CRKP инфекции, ассоциируется с выживаемостью пациентов и снижением риска летального исхода с отношением шансов 3,5. Также мы выявили факторы риска летальности при инфекции, вызванной CRKP: коморбидность, сепсис, длительность госпитализации и женский пол.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке гранта Автономная некоммерческая организация «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 1612-2/22, «Разработка системы поддержки принятия решений для врачей анестезиологов-реаниматологов при назначении антибактериальной терапии в случае инфекции, вызванной экстремально резистентными штаммами грамотрицательных бактерий – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*».

Funding. The work was supported by the grant Autonomous non-commercial organization «Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare» № 1612-2/22, «Development of a decision support system for anesthesiologists-resuscitators when prescribing antibiotic therapy in case of infection caused by extremely resistant strains of Gram-negative bacteria – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*».

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А. и др. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1–2. – С. 9–15. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15.
2. Быков А. О., Суворова М. П., Проценко Д. Н. и др. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов,

REFERENCES

1. Ageevets V.A., Sulian O.S., Avdeeva A.A. et al. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2022, vol. 67, no. 1–2, pp. 9–15. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15.
2. Bykov A.O., Suvorova M.P., Protsenko D.N. et al. Analysis of the structure of bacteremia and sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated in

- выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скоромощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – № 2. – С. 55–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.
3. Лазарева И. В., Агеев В. А., Ершова Т. А. и др. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации // Антибиотики и Химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 11–12. – С. 28–38.
 4. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 5–6. – С. 32–42.
 5. Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5–6. – С. 41–69. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
 6. Ageevets V. A., Partina I. V., Lisitsyna E. S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2014. – Vol. 44, № 2. – P. 152–155. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
 7. Aghapour Z., Gholizadeh P., Ganbarov K. et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae // Infection and Drug Resistance. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 2034. DOI: 10.2147/IDR.S199844.
 8. Attalla E. T., Khalil A. M., Zakaria A. S. et al. Genomic characterization of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae isolated from intensive care unit patients in Egypt // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 82. DOI: 10.1186/s12941-023-00632-9.
 9. Balkan I. I., Alkan M., Aygün G. et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2021. – Vol. 40, № 10. – P. 2161–2170. DOI: 10.1007/s10096-020-04124-y.
 10. Balkhair A., Saadi K. A., Adawi B. A. Epidemiology and mortality outcome of carbapenem- and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, and Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections // IJID regions. – 2023. – Vol. 7. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ijregi.2023.01.002.
 11. Ben-Chetrit E., Mc Gann P., Maybank R. et al. Colistin-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: old drug, bad bug // Archives of Microbiology. – 2021. – Vol. 203, № 6. – P. 2999–3006. DOI: 10.1007/s00203-021-02289-4.
 12. Brink A. J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 32, № 6. – P. 609–616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000608.
 13. Bush K., Bradford P. A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. e00047–19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19.
 14. Conceição-Neto O. C., da Costa B. S., Pontes L. da S. et al. Polymyxin resistance in clinical isolates of K. pneumoniae in Brazil: update on molecular mechanisms, clonal dissemination and relationship with KPC-producing strains // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 12. – P. 898125. DOI: 10.3389/fcimb.2022.898125.
 15. Das S. The crisis of carbapenemase-mediated carbapenem resistance across the human-animal-environmental interface in India // Infectious Diseases Now. – 2023. – Vol. 53, № 1. – P. 104628. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.09.023.
 16. El-Mahallawy H. A., El Swify M., Abdul Hak A. et al. Increasing trends of colistin resistance in patients at high-risk of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae // Annals of Medicine. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2129775.
 17. Falagas M. E., Tansarli G. S., Karageorgopoulos D. E. et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // Emerging Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1170–1175. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
 18. Hays J. P., Safain K. S., Almgogbel M. S. et al. Extended spectrum- and carbapenemase-based β -lactam resistance in the Arabian Peninsula – a descriptive review of recent years // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1354. DOI: 10.3390/antibiotics11101354.
 19. Huang P.-H., Chen W.-Y., Chou S.-H. et al. Risk factors for the development of colistin resistance during colistin treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae Infections // Microbiology Spectrum. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e0038122. DOI: 10.1128/spectrum.00381-22.
 20. Kaur A., Gandra S., Gupta P. et al. Clinical outcome of dual colistin- and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: A single-center retrospective study of 75 cases in India // American Journal of intensive care units in the hospital from 2003 to 2021: a retrospective observational study. *Ann Crit Care*, 2023, no. 2, pp. 55–65. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65.
 3. Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A. et al. Prevalence and antibiotic resistance of carbapenemase-producing gram-negative bacteria in saint petersburg and some other regions of the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, no. 11–12, pp. 28–38. (In Russ.)
 4. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, no. 5–6, pp. 32–42. (In Russ.)
 5. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriales: epidemiology, clinical significance, and possibilities for antibiotic therapy optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2020, vol. 65, no. 5–6, pp. 41–69. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
 6. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2014, vol. 44, no. 2, pp.152–155. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
 7. Aghapour Z., Gholizadeh P., Ganbarov K. et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance*, 2022, vol.10, no. 10, pp. 2034. DOI: 10.2147/IDR.S199844.
 8. Attalla E.T., Khalil A.M., Zakaria A.S. et al. Genomic characterization of colistin-resistant Klebsiella pneumoniae isolated from intensive care unit patients in Egypt. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2023, vol. 22, no. 1, pp. 82. DOI: 10.1186/s12941-023-00632-9.
 9. Balkan I.I., Alkan M., Aygün G. et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2021, vol. 40, no. 10, pp. 2161–2170. DOI: 10.1007/s10096-020-04124-y.
 10. Balkhair A., Saadi K.A., Adawi B.A. Epidemiology and mortality outcome of carbapenem- and colistin-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, and Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. *IJID regions*, 2023, vol. 7, pp. 1–5. DOI: 10.1016/j.ijregi.2023.01.002.
 11. Ben-Chetrit E., Mc Gann P., Maybank R. et al. Colistin-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: old drug, bad bug. *Archives of Microbiology*, 2021, vol. 203, no. 6, pp. 2999–3006. DOI: 10.1007/s00203-021-02289-4.
 12. Brink A.J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2019, vol. 32, no. 6, pp. 609–616. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000608.
 13. Bush K., Bradford P.A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 2020, vol. 33, no. 2, pp. e00047–19. DOI: 10.1128/CMR.00047-19.
 14. Conceição-Neto O.C., da Costa B.S., Pontes L. da S. et al. Polymyxin resistance in clinical isolates of K. pneumoniae in Brazil: update on molecular mechanisms, clonal dissemination and relationship with KPC-producing strains. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, vol. 12, pp. 898125. DOI: 10.3389/fcimb.2022.898125.
 15. Das S. The crisis of carbapenemase-mediated carbapenem resistance across the human-animal-environmental interface in India. *Infectious Diseases Now*, 2023, vol. 53, no.1, pp.104628. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.09.023.
 16. El-Mahallawy H.A., El Swify M., Abdul Hak A. et al. Increasing trends of colistin resistance in patients at high-risk of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Annals of Medicine*, 2022, vol. 54, no. 1, pp. 1–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2129775.
 17. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, vol. 20, no. 7, pp. 1170–1175. DOI: 10.3201/eid2007.121004.
 18. Hays J.P., Safain K.S., Almgogbel M.S. et al. Extended spectrum- and carbapenemase-based β -lactam resistance in the Arabian Peninsula – A descriptive review of recent years. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1354. DOI: 10.3390/antibiotics11101354.
 19. Huang P.-H., Chen W.-Y., Chou S.-H. et al. Risk Factors for the development of colistin resistance during colistin treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections. *Microbiology Spectrum*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. e0038122. DOI: 10.1128/spectrum.00381-22.
 20. Kaur A., Gandra S., Gupta P. et al. Clinical outcome of dual colistin- and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: A single-center retrospective study of 75 cases in India. *American Jour-*

- Infection Control. – 2017. – Vol. 45, № 11. – P. 1289–1291. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.028.
21. Livermore D. M., Mushtaq S., Morinaka A. et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes // The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
 22. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // International Journal of Applied & Basic Medical Research. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 32–39. DOI: 10.4103/2229-516X.198520.
 23. Narimisa N., Goodarzi F., Bavari S. Prevalence of colistin resistance of Klebsiella pneumoniae isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 29. DOI: 10.1186/s12941-022-00520-8.
 24. O'Driscoll N. H., Cushnie T. P. T., Matthews K. H. et al. Colistin causes profound morphological alteration but minimal cytoplasmic membrane perforation in populations of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa // Archives of Microbiology. – 2018. – Vol. 200, № 5. – P. 793–802. DOI: 10.1007/s00203-018-1485-3.
 25. Panigrahi K., Pathi B. K., Poddar N. et al. Colistin Resistance among multi-drug resistant gram-negative bacterial isolates from different clinical samples of ICU patients: prevalence and clinical outcomes // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. e28317. DOI: 10.7759/cureus.28317.
 26. Park S., Choi J., Shin D., Kwon K. T. et al. Conversion to colistin susceptibility by tigecycline exposure in colistin-resistant Klebsiella pneumoniae and its implications to combination therapy // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2023. – P. 107017. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107017.
 27. Pruss A., Kwiatkowski P., Masiuk H. et al. Analysis of the prevalence of colistin resistance among clinical strains of Klebsiella pneumoniae // Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 518–522. DOI: 10.26444/aaem/155253.
 28. Ramashia M., Phofa T. D., Nkawane G. M. et al. Investigation of carbapenem-resistant Enterobacteriales isolates at a tertiary laboratory in Pretoria, South Africa // Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica. – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 295–303. DOI: 10.1556/030.2023.02157.
 29. Sampaio J. L. M., Gales A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins // Brazilian Journal of Microbiology. – 2016. – Vol. 47. – P. 31–37. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.10.002.
 30. Shapovalova V., Shaidullina E., Azizov I. et al. Molecular epidemiology of mcr-1-positive Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates: results from russian sentinel surveillance (2013–2018) // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. 2034. DOI: 10.3390/microorganisms10102034.
 31. Uzairue L. I., Rabaan A. A., Adewumi F. A. et al. Global prevalence of Colistin resistance in Klebsiella pneumoniae from bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis // Pathogens (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1092. DOI: 10.3390/pathogens11101092.
 32. Yousfi H., Hadjadj L., Dandachi I. et al. Colistin- and Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolates: Algeria // Microbial Drug Resistance. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 258–263. DOI: 10.1089/mdr.2018.0147.
 33. Zhang H. L., Han J.H., Lapp Z. et al. Risk factors for colistin-resistant carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the postacute care setting // Open Forum Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 9. – № 9. – P. ofac452. DOI: 10.1093/ofid/ofac452.
 21. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A. et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
 22. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 32–39. DOI: 10.4103/2229-516X.198520.
 23. Narimisa N., Goodarzi F., Bavari S. Prevalence of colistin resistance of Klebsiella pneumoniae isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 29. DOI: 10.1186/s12941-022-00520-8.
 24. O'Driscoll N.H., Cushnie T.P.T., Matthews K.H. et al. Colistin causes profound morphological alteration but minimal cytoplasmic membrane perforation in populations of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. *Archives of Microbiology*, 2018, vol. 200, no. 5, pp. 793–802. DOI: 10.1007/s00203-018-1485-3.
 25. Panigrahi K., Pathi B.K., Poddar N. et al. Colistin resistance among multi-drug resistant gram-negative bacterial isolates from different clinical samples of ICU Patients: Prevalence and clinical outcomes. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 8, pp. e28317. DOI: 10.7759/cureus.28317.
 26. Park S., Choi J., Shin D. et al. Conversion to colistin susceptibility by tigecycline exposure in colistin-resistant Klebsiella pneumoniae and its implications to combination therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2023, pp. 107017. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107017.
 27. Pruss A., Kwiatkowski P., Masiuk H. et al. Analysis of the prevalence of colistin resistance among clinical strains of Klebsiella pneumoniae. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 2022, vol. 29, no. 4, pp. 518–522. DOI: 10.26444/aaem/155253.
 28. Ramashia M., Phofa T.D., Nkawane G.M. et al. Investigation of carbapenem-resistant Enterobacteriales isolates at a tertiary laboratory in Pretoria, South Africa. *Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica*, 2023, vol. 70, no. 4, pp. 295–303. DOI: 10.1556/030.2023.02157.
 29. Sampaio J.L.M., Gales A.C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2016, vol. 47, pp. 31–37. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.10.002.
 30. Shapovalova V., Shaidullina E., Azizov I., et al. Molecular epidemiology of mcr-1-positive Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates: results from russian sentinel surveillance (2013–2018). *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 10, pp. 2034. DOI: 10.3390/microorganisms10102034.
 31. Uzairue L.I., Rabaan A.A., Adewumi F.A. et al. Global prevalence of colistin resistance in Klebsiella pneumoniae from bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 2022, vol. 11, no. 10, pp. 1092. DOI: 10.3390/pathogens11101092.
 32. Yousfi H., Hadjadj L., Dandachi I. et al. Colistin- and Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolates: Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 258–263. DOI: 10.1089/mdr.2018.0147.
 33. Zhang H.L., Han J.H., Lapp Z. et al. Risk factors for colistin-resistant carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the postacute care setting. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022, vol. 9, no. 9, pp. ofac452. DOI: 10.1093/ofid/ofac452.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ
Москвы, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.

Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский
Университет), МЗ РФ (Сеченовский Университет),
19048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1 стр. 1.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

S. S. Yudin City Clinical Hospital,
4, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russia

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, p. 2, Trubetskaya str., Moscow, 19048, Russia

Russian Medical Academy of Continuing Professional
Education,
2/1 p. 1. 1., Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia.

Сычев Игорь Николаевич
канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; зав. отделом клинической фармакологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: sychevigor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2970-3442, SPIN: 7282-6014, Author ID: 1049591

Игнатенко Ольга Викторовна
канд. мед. наук, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: ovignatenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6353-2552, SPIN: 5725-6979, Author ID: 689517

Яковлев Сергей Владимирович
д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; врач-клинический фармаколог, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: antimicrob@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7606-8608, SPIN: 9313-1453, Author ID: 661900

Федина Людмила Владимировна
врач клинический фармаколог, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: fedina201368@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6417-9535, SPIN: 1961-7486, Author ID: 1130463

Бурмистрова Елена Николаевна
зав. бактериологической лабораторией, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: chiefbak@gkbyudina.ru, ORCID: 0000-0003-4757-3845

Суворова Маргарита Петровна
канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; врач-клинический фармаколог, Городская клиническая больница им. С. С. Юдина.
E-mail: margarita-suv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1389-6454, SPIN: 8352-9251, Author ID: 840268

Растворова Татьяна Дмитриевна
ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
E-mail: rastvorova.tatiana.d@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4606-4507.

Sychev Igor N.
Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of Clinical Pharmacology Department, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: sychevigor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2970-3442, SPIN:7282-6014, Author ID: 1049591.

Ignatenko Olga V.
Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: ovignatenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6353-2552, SPIN: 5725-6979, Author ID: 689517

Yakovlev Sergey V.
Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy № 2 at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Clinical Pharmacologist, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: antimicrob@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7606-8608, SPIN: 9313-1453, Author ID: 661900

Fedina Ludmila V.
Clinical Pharmacologist, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: fedina201368@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6417-9535, SPIN: 1961-7486, Author ID: 1130463

Burmistrova Elena N.
Head of Bacteriologic Laboratory, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: chiefbak@gkbyudina.ru, ORCID: 0000-0003-4757-3845.

Suvorova Margarita P.
Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy № 2 at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Clinical Pharmacologist, S. S. Yudin City Clinical Hospital.
E-mail: margarita-suv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1389-6454, SPIN: 8352-9251, Author ID: 840268

Rastvorova Tatiana D.
Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
E-mail: rastvorova.tatiana.d@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4606-4507

Стригунова Евгения Владимировна

ординатор кафедры клинической фармакологии
и терапии, Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования.

E-mail: strigunkova.eva@gmail.com,

ORCID: 0000-0003-4431-248X

Strigunkova Evgenia V.

Resident of the Department of Clinical Pharmacology
and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education.

E-mail: strigunkova.eva@gmail.com,

ORCID: 0000-0003-4431-248X

Мухамадиев Рэис Харисович

ординатор кафедры клинической фармакологии
и терапии, Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования.

E-mail: rmuhamadiev@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-8052-4984

Mukhamadiev Reis Kh.

Resident of the Department of Clinical Pharmacology
and Therapeutics, Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education.

E-mail: rmuhamadiev@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-8052-4984