



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинко-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Елена Петровна Баранцевич
Эл. почта: lenabara2003@inbox.ru

Ключевые слова: сепсис, *K. pneumoniae*, лейкоз, цефтазидим-авибактам, азтреонам, летальность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучение эффективности применения двух антимикробных препаратов – цефтазидим-авибактама и азтреонама в терапии сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов в отечественном многопрофильном стационаре для совершенствования терапии инфекционных осложнений при злокачественных новообразованиях кроветворной системы.

Материалы и методы. Дизайн исследования: проспективно-ретроспективное, открытое, когортное. Объектом исследования являлась медицинская документация находившихся в 2019–2022 гг. на стационарном лечении в отделении гематологии многопрофильного медицинского центра пациентов с онкогематологическими заболеваниями и сепсисом, обусловленным *Klebsiella pneumoniae*. Пациенты с сепсисом, обусловленным карбапенеморезистентными изолятами *K. pneumoniae* (n = 53), получали либо терапию цефтазидимом-авибактамом в комбинации с азтреонамом (1-я группа, n = 26) или альтернативными режимами антибиотикотерапии (2-я группа, n = 27). Микробиологическое исследование включало выделение чистой культуры возбудителя с последующим определением видовой принадлежности методом MALDI-TOF масс-спектрометрии и определением чувствительности к антибиотикам согласно рекомендациям EUCAST соответствующего года.

Результаты. В исследование были включены данные по 81 онкогематологическому пациенту с сепсисом, обусловленным *K. pneumoniae*, в том числе по 53 (65,4%) пациентам с инфекцией, вызванной карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*. Летальность в группе пациентов (26 больных), которым была назначена комбинированная терапия цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом (34,6%) была значительно ниже по сравнению с второй группой пациентов (27 больных), получавших альтернативные антибиотики (63,0%), p = 0,039. При позднем (через 7 и более суток от начала инфекции) назначении комбинированной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом показатели летальности достоверно не отличались от пациентов, получавших альтернативные режимы антибиотикотерапии (p > 0,05).

Выводы. При сепсисе, обусловленном *K. pneumoniae*, у онкогематологических пациентов в отечественных стационарах сохраняется высокий уровень резистентности возбудителя к карбапенемам, составивший в нашем исследовании 65,4%. Раннее назначение комбинированной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом сопровождается снижением летальности у пациентов с злокачественными новообразованиями кроветворной системы и сепсисом, обусловленным карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*, что позволяет рекомендовать эту схему лечения для проведения эмпирической и превентивной терапии в отделениях с высоким уровнем карбапенеморезистентности возбудителя.

Original Article

Antimicrobial therapy of sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with hematological malignancies

Barantsevich N.E., Barantsevich E.P.

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Elena P. Barantsevich
E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Key words: sepsis, *K. pneumoniae*, leukemia, ceftazidime-avibactam, aztreonam, mortality.

Objective. To compare the efficacy of ceftazidime-avibactam and aztreonam combination therapy with "standard" therapy in patients with hematological malignancies and sepsis, caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*.

Materials and methods. In this open, single center prospective-retrospective, cohort study, during 2019–2022, we analyze medical documentation of 81 hospitalized patients with hematologic malignancies and *K. pneumoniae* sepsis. *K. pneumoniae* was identified by MALDI-TOF mass-spectrometry; antimicrobial susceptibility testing was performed in accordance with current versions of EUCAST guidelines. Patients

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

Терапия сепсиса, обусловленного карбапенеморезистентной *K. pneumoniae* у онкогематологических пациентов

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

with sepsis, caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates (n = 53), received either ceftazidime-avibactam plus aztreonam combined therapy (1st group, n = 26), or "standard" antimicrobial therapy (2nd group, n = 27).

Results. *K. pneumoniae* sepsis was diagnosed in 81 patient with hematologic malignancies during 3 years study period. In 53 (65.4%) cases sepsis was caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates. Mortality in patients that received combination therapy with ceftazidime-avibactam and aztreonam was significantly lower (34.6%), than in patients that received other antimicrobial therapy (63.0%), p = 0.039. When ceftazidime-avibactam plus aztreonam therapy was started ≥ 7 days after the onset of infection the mortality rates in both groups were similar (p > 0.05).

Conclusions. The incidence of carbapenem-resistance in *K. pneumoniae* sepsis in hematologic malignancies was 65.4% in the present study. Early administration of ceftazidime-avibactam and aztreonam combined therapy was associated with lower mortality (34.6%) comparing alternative antibiotic regimens (63.0%).

Введение

Klebsiella pneumoniae – условно-патогенный грамотрицательный микроорганизм, который может являться частью микробиоты кишечника, кожи, носоглотки человека, но также способен вызывать инфекционные патологии у человека, включая инфекции дыхательной системы, мочевыделительного тракта, ран, бактериемию и сепсис [1–3]. В последние годы *K. pneumoniae* рассматривается мировым сообществом как один из наиболее опасных возбудителей внутрибольничных инфекций [1]. Традиционно, для терапии инфекционных осложнений у госпитализированных пациентов, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами, применяли карбапенемы, как препараты, эффективные против широкого спектра возбудителей, в том числе *K. pneumoniae* [3]. Сегодня широкое распространение получила устойчивость *K. pneumoniae* к карбапенемам: частота резистентности этого возбудителя в Италии достигает 29,5%, в Греции 66,3%, в Китае 27,5%, в России 64,8% [3–5]. Необходимо отметить также повсеместное распространение как полирезистентных, так и экстремально- и панрезистентных штаммов [6–10]. Это создает серьезные проблемы с проведением эффективной терапии бактериемии и сепсиса, обусловленных *K. pneumoniae*, у различных категорий пациентов. При развитии бактериемии и сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными *K. pneumoniae*, наблюдается высокий уровень смертности у пациентов с острым миелобластным лейкозом, с тяжелой и/или продолжительной нейтропенией, получающих высокодозную химиотерапию, предикторами летальности при этом выступают септический шок и острая дыхательная недостаточность [11]. Другими факторами риска летальности являются неадекватная стартовая антимикробная терапия, ректальная колонизация карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae*, инвазивные процедуры, искусственная вентиляция легких [12]. Отдельно необходимо отметить финансовую нагрузку системы здравоохранения при развитии у пациентов сепсиса: в США стоимость ассоциированной с сепсисом медицинской помощи ежегодно достигает 17 млрд долларов [6]. Исследование, проведенное в Канаде, показало, что для гематологических больных с сепсисом пятилетнее повышение стоимо-

сти оказания медицинской помощи при сепсисе составило 75 931 доллар на пациента [13].

Цель исследования – изучение эффективности комбинированного применения цефтазидима-авибактама и азтреонама в терапии сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae* у онкогематологических пациентов в российском многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективно-ретроспективное, открытое, когортное. В исследование включили онкогематологических больных с сепсисом, обусловленным *K. pneumoniae*, в возрасте 18 лет и старше, находившихся в 2019–2022 гг. на стационарном лечении в многопрофильном медицинском центре в Санкт-Петербурге, аккумулирующем профильных пациентов как из Санкт-Петербурга и Ленинградской области, так и из других регионов России. Диагнозы сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, основывали на клинико-лабораторных показателях шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) с уровнем 2 балла и выше согласно международным рекомендациям и выделении культуры *K. pneumoniae* из двух и более проб крови [14]. В ходе исследования выбор антимикробной терапии осуществлял клинический фармаколог на основании данных клинико-лабораторного обследования пациентов. Данные по видовой идентификации выделенных из крови пациентов микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам передавали клиническому фармакологу немедленно, в онлайн режиме. Группы пациентов были сформированы авторами ретроспективно, авторы не имели отношения к выбору применяемых в индивидуальных случаях антибиотиков.

При подозрении на развитие бактериемии и сепсиса у пациентов забирали 2 пробы венозной крови в период подъема температуры тела. Кровь вносили как в анаэробный, так и в аэробный флаконы с полимерными гранулами для сорбции антибиотиков (Becton, Dickinson and Company, США) и инкубировали в автоматическом микробиологическом анализаторе ВАСТЕС FX 400 (Becton,

Dickinson and Company, США) в течение до 5 суток при температуре 37°C. После появления сигнала о наличии роста микроорганизмов во флаконах, производили посев материала на кровяной и шоколадный агары, среду Сабуро, желточно-солевой агар и на среду Уриселект (Bio-Rad, США). Чашки Петри с внесенным из флакона материалом инкубировали в термостате при 37 градусах Цельсия 24 часа. Оценивали микро- и макро- морфологию колоний, выделяли чистую культуру возбудителя на неселективной среде – кровяном агаре. Вид выделенной чистой культуры определяли с помощью времяпролетной масс спектрометрии с лазерной десорбцией-ионизацией с применением прибора MicroFlex (Bruker Daltonics Inc, США) и программного обеспечения MALDI Biotyper 3.1 с базой данных библиотеки MBT 8468 MSP (Bruker Daltonics Inc., США) согласно инструкции производителя. Оценивали чувствительность к антибиотикам чистой культуры с помощью автоматического микробиологического анализатора MicroScan WalkAway System (Siemens Healthcare Diagnostics, США), применяли МИК-панели для грамотрицательных микроорганизмов согласно инструкции производителя. Критерии чувствительности и резистентности к антимикробным препаратам определяли по рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) соответствующего года (www.eucast.org). Определение продукции и типа карбапенемаз не входило в задачу представленного исследования. Из данных проводимого нами мониторинга, который включал в том числе 10 пациентов с онкогематологической патологией и сепсисом известно, что у *K. pneumoniae*, обусловившей сепсис, в 2019 г. присутствовали гены *bla_{KPC-2}*, *bla_{NDM-1}*, *bla_{OXA-48}*.

В статистическом анализе для переменных применяли t-критерий Стьюдента, для категориальных переменных использовали тест Pearson χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сепсис, обусловленный *K. pneumoniae*, диагностировали за время наблюдения у 81 стационарного пациента (44 – мужчины, 37 – женщины) с онкогематологической патологией, средний возраст 48,9 ± 1,9 лет (диапазон 18–76 лет). Среди диагностированных случаев клебсиеллезного сепсиса 53 были обусловлены резистентными к карбапенемам изолятами *K. pneumoniae*, 28 – чувствительными к карбапенемам изолятами *K. pneumoniae*. Резистентность к карбапенемам, таким образом, составила 65,4%.

Группу пациентов с сепсисом, обусловленным резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*, которая получала комбинированную антимикробную терапию цефтазидимом-авибактамом (доза цефтазидима 6,0 г в сутки, авибактама 1,5 г в сутки) и азтреонамом (доза 8,0 г в сутки) составили 26 пациентов (исследуемая группа); группу больных, получавших альтернативную терапию –

27 пациентов (контрольная группа). Альтернативная терапия была представлена комбинацией полимиксина В в дозе 0,2 г в сутки, тигециклина в дозе 0,1–0,2 г в сутки и фосфомицина в дозе 12–24 г в сутки у 9 (33,3%) пациентов. Комбинацию имипенема в дозе 3 г в сутки и амикацина в дозе 0,5–1 г в сутки получали 3 (11,1%) пациента, имипенема в дозе 3 г в сутки с амикацином в дозе 0,5–1 г и полимиксином В в дозе 0,2 г в сутки – 2 (7,4%) пациента. Комбинированная терапия полимиксином В в дозе 0,2 г в сутки и тигециклином в дозе 0,1–0,2 г в сутки была назначена 4 (14,8%) больным. Цефтазидим-авибактам (доза цефтазидима 6,0 г в сутки, авибактама 1,5 г в сутки) и амикацин в дозе 1 г в сутки получил 1 (3,7%) больной, меропенем в дозе 3,0 г в сутки получили 6 (22,2%) пациентов, из которых 2 больных получали дополнительно амикацин в дозе 0,5–1 г в сутки и полимиксин В в дозе 0,2 г в сутки; по 1 пациенту получили амикацин в дозе 0,5 г в сутки, тигециклин в дозе 0,2 г в сутки и фосфомицин в дозе 12 г в сутки, либо полимиксин В в дозе 0,2 г в сутки. Амикацин в дозе 0,5–1 г в сутки с цефтазидимом-авибактамом (доза цефтазидима 6,0 г в сутки, доза авибактама 1,5 г в сутки) получили 2 (7,4%) пациента.

Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов исследуемой группы были сходны с таковыми у больных контрольной группы. Исследуемую группу пациентов составили 7 (26,9%) пациентов с острым миелобластным лейкозом, 5 (19,2%) – с острым лимфобластным лейкозом, 8 (30,8%) – с хроническим миелолейкозом, 5 (19,2%) – с В-клеточной лимфомой, 1 (3,8%) – с острым промиелоцитарным лейкозом (7 мужчин, 19 женщин, средний возраст 42,0 ± 3,8 лет). Оценка по шкале SOFA в среднем составила 6,7 ± 2,5 балла, количество лейкоцитов в периферической крови составляло 3,1 ± 1,2 × 10⁹/л, тромбоцитов 24,0 ± 12,2 × 10⁹/л. Уровень С-реактивного белка был 193,9 ± 37,6 мг/л, прокальцитонина 12,4 ± 3,1 нг/л. В контрольную группу вошли 9 (33,3%) пациентов с острым миелобластным лейкозом, 3 (11,1%) – с острым лимфобластным лейкозом, 6 (22,2%) – с хроническим миелолейкозом, 9 (33,3%) – с В-клеточной лимфомой (10 мужчин, 17 женщин в возрасте 49,9 ± 4,1 лет). Оценка по шкале SOFA в среднем составила 7,5 ± 1,2 балла, количество лейкоцитов в периферической крови было 2,9 ± 1,2 × 10⁹/л, тромбоцитов 43,0 ± 17,1 × 10⁹/л. Уровень С-реактивного белка составил 186,9 ± 25,6 мг/л, прокальцитонина – 6,2 ± 2,1 нг/л.

Продолжительность терапии больных и из исследуемой, и из контрольной групп была более 72 ч., в среднем составляя 8,5 ± 2,4 суток. В исследуемой группе пациентов летальность составила 34,6%, в контрольной группе пациентов – 63,0% ($p = 0,039$). Следует отметить, что среди 9 пациентов, которым лечение сепсиса, обусловленного *K. pneumoniae*, было начато через 7 и более суток от начала инфекции, летальность составила 57,2%, что соответствовало уровню летальности в группе пациентов, получивших альтернативные схемы антибиотикотерапии ($p > 0,05$).

Обсуждение

При развитии бактериемии и сепсиса (инфекций кровотока), вызванного карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, согласно общемировым данным, наблюдается высокий уровень летальности, особенно у пациентов онкогематологического профиля. Важными факторами риска неблагоприятного исхода считают неадекватную стартовую антимикробную терапию, ректальную колонизацию карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae*, инвазивные процедуры и искусственную вентиляцию легких [11, 12]. Высокая летальность – до 60% – у онкогематологических пациентов с бактериемией и сепсисом, вызванными карбапенеморезистентными изолятами *K. pneumoniae*, требует неотложной активной терапии антимикробными препаратами, в особенности у пациентов, имеющих факторы риска – проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и получающих химиотерапию [11]. Эффективная терапия таких пациентов, как правило, отсрочена, поскольку стандарты эмпирической терапии фебрильной нейтропении не предполагают применение антимикробных препаратов с активностью против карбапенеморезистентных энтеробактерий [11]. Учитывая высокую вероятность неблагоприятного исхода при бактериемии и сепсисе, вызванными карбапенеморезистентными изолятами *K. pneumoniae* у онкогематологических больных, необходимо проведение ранней эффективной антибактериальной терапии таким пациентам. Однако, антимикробная терапия во многом опирается на применение таких препаратов, как полимиксина, тигециклин, аминогликозиды и фосфомицин, для которых характерен высокий уровень токсичности, а также субоптимальные фармакокинетики и эффективность при тяжелых инфекциях [12]. В представленном исследовании были подтверждены общемировые данные о высокой летальности при сепсисе, обусловленном резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae* при злокачественных новообразованиях кроветворной системы, которая в группе пациентов, получающих традиционную терапию (полмиксин В, тигециклин, фосфомицин, амикацин и другие препараты в разнообразных сочетаниях) достигала 63,0%. Комбинированная терапия цефтазидимом-авибактамом в дозе 6,0 г цефтазидима и 1,5 г авибактама в сутки и азтреонамом в дозе 8,0 г

в сутки позволила снизить летальность среди онкогематологических пациентов с сепсисом, обусловленным *K. pneumoniae*, до 34,6% ($p = 0,039$), что позволяет сделать вывод о целесообразности применения этой схемы лечения у данного контингента пациентов. На территории Российской Федерации отмечается высокая резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам. Ведущим механизмом резистентности является продукция карбапенемаз OXA-48, NDM-1, KPC-2. Указанная схема терапии позволяет нейтрализовать действие всех широко распространенных в России карбапенемаз [5, 15–17]. Однако при позднем использовании данной схемы лечения – через 7 и более суток от начала инфекции, ее эффективность была сравнима с применением альтернативных антибиотиков, что свидетельствует о необходимости ее раннего назначения.

Заключение

В ходе 3-летнего исследования эффективности применения комбинированной антимикробной терапии цефтазидимом-авибактамом и азтреонамом у онкогематологических пациентов с сепсисом, обусловленным карбапенеморезистентными изолятами *K. pneumoniae*, была подтверждена актуальность рассматриваемой проблемы в связи с высокой частотой устойчивости возбудителя к карбапенемам, составившей 65,4%. Для лечения сепсиса, вызванного устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae*, при злокачественных заболеваниях кроветворной системы выявили преимущество исследуемой схемы терапии по сравнению с применением традиционных препаратов (полмиксина В, тигециклина, амикацина, фосфомицина и других), что было подтверждено достоверно меньшим уровнем летальности среди получавших ее пациентов. Позднее назначение препаратов не приводило к улучшению прогноза, что свидетельствует о необходимости раннего, на этапе проведения эмпирической или превентивной терапии, ее применения в онкогематологических отделениях с высоким уровнем резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам.

Благодарность

Авторы выражают благодарность к.м.н. Загородниковой К.А., к.м.н. Иванову В.В., докторам Рыбковой Н.С., Волковой С.В.

Литература

1. Gorrie C.L., Mirčeta M., Wick R.R., Judd L.M., Lam M.M.C., Gomi R., et al. Genomic dissection of *Klebsiella pneumoniae* infections in hospital patients reveals insights into an opportunistic pathogen. *Nat Commun*. 2022;13(1):3017. DOI: 10.1038/s41467-022-30717-6
2. Li J., Gao Q., Ma Y., Deng Y., Li S., Shi N., et al. Causality of opportunistic pathogen *klebsiella pneumoniae* to hypertension development. *Hypertension*. 2022;79(12): 2743-2754. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18878
3. Shi Q., Han X., Huang Q., Meng Y., Zhang P., Wang Z., et al. The genetic characteristics and carbapenem resistance mechanism of ST307 *Klebsiella pneumoniae* coharbouring *bla*CMY-6, *bla*OXA-48, and a truncated *bla*NDM-1. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(11):1616. DOI: 10.3390/antibiotics11111616

4. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available at: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data. Accessed December, 2022.
5. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Vinogradova A.G., Avramenko A.A., Sukhorukova M.V., Malhotra-Kumar S., et al. AMRmap: an interactive web platform for analysis of antimicrobial resistance surveillance data in Russia. *Front Microbiol.* 2021;12:620002. DOI: 10.3389/fmicb.2021.620002
6. Gudiol C., Albasanz-Puig A., Cuervo G., Carratalà J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:636547. DOI: 10.3389/fmed.2021.636547
7. Farhadi M., Ahanjan M., Goli H.R., Haghshenas M.R., Gholami M. High frequency of multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* harboring several β -lactamase and integron genes collected from several hospitals in the north of Iran. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):70. DOI: 10.1186/s12941-021-00476-1
8. Palmeiro J.K., de Souza R.F., Schörner M.A., Passarelli-Araujo H., Graziotin A.L., Vidal N.M., et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital. *Front Microbiol.* 2019;10:1669. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01669
9. Yang F., Deng B., Liao W., Wang P., Chen P., Wei J. High rate of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from human and animal origin. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2729-2737. DOI: 10.2147/IDR.S219155
10. Nakamura-Silva R., Cerdeira L., Oliveira-Silva M., da Costa K.R.C., Sano E., Fuga B., et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective study in Manaus, Brazil. *Arch Microbiol.* 2022;204(4):202. DOI: 10.1007/s00203-022-02813-0
11. Micozzi A., Gentile G., Santilli S., Minotti C., Capria S., Moleti M.L., et al. Reduced mortality from KPC-K. *pneumoniae* bloodstream infection in high-risk patients with hematological malignancies colonized by KPC-K. *pneumoniae*. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1079. DOI: 10.1186/s12879-021-06747-8
12. Meng H., Han L., Niu M., Xu L., Xu M., An Q., et al. Risk factors for mortality and outcomes in hematological malignancy patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Infect Drug Resist.* 2022;15:4241-4251. DOI: 10.2147/IDR.S374904
13. Tew M., Dalziel K., Thursky K., Krahn M., Abrahamyan L., Morris A.M., et al. Excess cost of care associated with sepsis in cancer patients: results from a population-based case-control matched cohort. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255107. DOI: 10.1371/journal.pone.0255107
14. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
15. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J., Schlyakhto E.V., Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1204-1206. DOI: 10.1093/jac/dks503
16. Liao Q., Deng J., Feng Y., Zhang W., Wu S., Liu Y., et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to a novel blaKPC-2 mutation during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect Public Health.* 2022;15(5):545-549. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.04.002
17. Isler B., Aslan A.T., Akova M., Harris P., Paterson D.L. Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(11):1389-1400. DOI: 10.1080/14787210.2022.21287