

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 несут рекламодатели

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, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глущенко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца

Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Дмитрий Александрович Попов
Эл. почта: dapopov@bakulev.ru

Ключевые слова: *K. pneumoniae*, карбапенемазы, колонизация слизистых оболочек, детская кардиохирургия, врожденные пороки сердца, нозокомиальные инфекции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценить частоту колонизации слизистых оболочек зева и прямой кишки штаммами *K. pneumoniae* у детей первого года жизни с ВПС на этапе госпитализации в кардиохирургический стационар, проанализировать частоту продукции и молекулярную структуру карбапенемаз *K. pneumoniae* в динамике.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 1445 пациентов с факторами риска (антибиотикотерапия в анамнезе, экстренная госпитализация, перевод из других стационаров), поступивших для оперативного лечения врожденных пороков сердца (ВПС) с 01.01.2020 по 31.12.2022 г. Медиана возраста составила 1,08 мес. (от 0 до 12 мес.). Не позднее 72 ч. после госпитализации осуществлялось взятие мазков со слизистых оболочек зева и прямой кишки для микробиологического исследования (2890 образцов). Колонизацией считали выделение *K. pneumoniae*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и/или карбапенемазы в отсутствие симптомов манифестной инфекции. Штаммы *K. pneumoniae* считались «проблемными» при отсутствии чувствительности к трем и более группам противомикробных препаратов. У выделенных штаммов определяли профиль антибиотикорезистентности, продукцию карбапенемаз, их молекулярный тип.

Результаты. Носительство *K. pneumoniae* с «проблемной» чувствительностью выявлено у 252/1445 (17,4%) пациентов: колонизированы только продуцентами БЛРС были 153/1445 (10,6%), *K. pneumoniae*, продуцирующими БЛРС и карбапенемазы одновременно – 99/1445 (6,9%) детей. В динамике количество носителей *K. pneumoniae*, продуцирующих одновременно БЛРС и карбапенемазы, возросло в 4,9 раза (с 11/448 – 2,5% до 62/506 – 12,3% в 2020 г. и 2022 г. соответственно). Молекулярная структура карбапенемаз была представлена карбапенемазами типа ОХА-48 (44/99 – 44,5%), металлоферментами NDM (35/99 – 35,4%), комбинациями ОХА-48 и NDM (13/99 – 13,1%), КРС (3/99 – 3%), комбинациями NDM, КРС и ОХА-48, NDM и КРС у 3/99 – 3% и 1/99 – 1% носителей соответственно. В динамике количество изолятов с продукцией карбапенемаз ОХА-48 возросло на 34,8% (с 18,2% до 53% в 2020 г. и 2022 г. соответственно), а NDM-карбапенемаз и ко-продуцентов ОХА-48 и NDM снизилось на 25,9% (с 54,5% до 28,6% в 2020 г. и 2022 г.) и 19,1% (с 27,3% до 8,2% в 2020 г. и в 2022 г.) соответственно. В 2022 г. впервые выявлены штаммы с продукцией КРС-карбапенемаз и ко-продуценты карбапенемаз трех типов: ОХА-48, NDM и КРС.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о нарастании частоты исходной колонизации пациентов карбапенеморезистентными *K. pneumoniae*, расширении структуры продуцируемых ими карбапенемаз, что при несоблюдении мер инфекционного контроля может увеличить частоту вызываемых ими инфекций.

Original Article

Carriage of *K. pneumoniae* and molecular structure of produced carbapenemases in infants with congenital heart defects

Popov D.A., Osokina R.A., Vostrikova T.Yu.

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contacts:

Dmitry A. Popov
E-mail: dapopov@bakulev.ru

Objective. To evaluate frequency of pharyngeal and rectal mucosa colonization by *K. pneumoniae* strains in infants with congenital heart defects at the stage of cardiosurgical hospital admission, as well as dynamic analysis of production frequency and molecular structure of *K. pneumoniae* carbapenemases.

Materials and methods. A total of 1445 patients with risk factors (antibiotic therapy in the anamnesis, emergency hospitalization, transfer from other hospitals) admitted for surgical treatment of congenital heart defects (CHDs) between January 1, 2020 and December 31, 2022 were included in the retrospective

Попов Д.А. и соавт.

Key words: *K. pneumoniae*, carbapenemases, mucosal colonization screening, pediatric cardiac surgery, congenital heart defects, postoperative infectious complications, nosocomial infections.

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

External funding source: no external funding received.

analysis. Median age was 1.08 months (between 0 and 12 months). Smears from the pharyngeal and rectal mucosa (2890 samples) were taken for microbiological examination no later than 72 h after admission. The isolation of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and/or carbapenemases producing *K. pneumoniae* in the absence of symptomatic infection was considered as colonization. *K. pneumoniae* strains were considered as "problematic" in the absence of susceptibility to three or more groups of antimicrobials: the third- and fourth-generation cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones, aminoglycosides. The profile of antibiotic resistance, carbapenemases production and their molecular type were determined in the isolated strains.

Results. *K. pneumoniae* carriage with "problematic" sensitivity was detected in 252 out of 1445 (17.4%) patients: 153 out of 1445 (10.6%) children were colonized by only ESBLs producers, and 99 out of 1445 (6.9%) children – by both ESBLs and carbapenemases producers. In dynamics, the number of ESBLs producers carriers decreased by 1.5 times (50 out of 448 – 11.2% and 37 out of 506 – 7.3% in 2020 and 2022, respectively). The number of *K. pneumoniae* producing both ESBLs and carbapenemases carriers increased by 4.9 times (11 out of 448 – 2.5% and 62 out of 506 – 12.3% in 2020 and 2022, respectively), in 2022 exceeding the proportion of only ESBLs producers carriers by 1.7 times. The molecular structure of carbapenemases was represented by OXA-48 carbapenemases (44 out of 99 – 44.5%), NDM metalloenzymes (35 out of 99 – 35.4%), OXA-48 and NDM combinations (13 out of 99 – 13.1%), KPC (3 out of 99 – 3%), NDM, KPC and OXA-48, NDM and KPC combinations: 3 out of 99 – 3% and 1 out of 99 – 1% of carriers, respectively. In dynamics, the number of isolates with the production of OXA-48 carbapenemases increased by 34.8% (from 18.2% to 53% in 2020 and 2022, respectively), NDM carbapenemases and co-producers of OXA-48, NDM decreased by 25.9% (from 54.5% to 28.6% in 2020 and 2022) and 19.1% (from 27.3% to 8.2% in 2020 and in 2022), respectively. In 2022, strains with the production of KPC carbapenemases and co-producers of carbapenemases of three classes (OXA-48, NDM and KPC) were identified for the first time.

Conclusions. The data obtained indicate an increase in the frequency of initial colonization of patients with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, an expansion of the structure of carbapenemases produced by them, that, if infection control measures are not followed, can increase the frequency of infections caused by them.

Введение

Глобальное распространение резистентности к антимикробным препаратам требует уделять значительное внимание профилактическим мероприятиям. Современный госпитальный микробиом представляет собой все более опасную экологическую среду, в которой высока вероятность кросс-контаминации, обмена факторами патогенности, вирулентности и резистентности к противомикробным препаратам. Занос извне «проблемных» микроорганизмов, в том числе обладающих возможностью продукции новых для стационара детерминант резистентности, может стать источником госпитальных вспышек.

Из устойчивых к антибиотикам бактерий, перечисленных ВОЗ как «критические», карбапенеморезистентные энтеробактерии (CRE) и, в частности, *Klebsiella pneumoniae*, являются одной из приоритетных угроз вследствие широкой распространенности и ограниченности ресурсов антибиотикотерапии [1]. По данным исследования «МАРАФОН» среди возбудителей нозокомиальных инфекций в стационарах Российской Федерации в группе детей первого года жизни данный микроорганизм занимает лидирующие позиции (28,7% в период 2011–2021 гг.), причем карбапенеморезистентные штаммы являлись возбудителями в 30% случаев, а в период 2019–2021 гг. этот показатель достиг 39% [2]. Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами *K. pneumoniae*, ассоциируются с повышенным риском неблагоприятного исхода для пациентов, особенно в уязвимых группах [3–5]. Большинство полирезистентных

этиологически значимых штаммов *K. pneumoniae*, выделяемых у пациентов, являются продуцентами как изолированно бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), так и одновременно ко-продуцентами БЛРС и карбапенемаз различных типов. Карбапенемы, до недавнего времени являющиеся надежной опцией в большинстве клинических случаев, при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными *K. pneumoniae*, неэффективны. Использование не-бета-лактамных антибактериальных препаратов (фторхинолонов, аминогликозидов, тигециклина, полимиксинов) зачастую также является ненадежным вследствие как механизмов ассоциированной устойчивости, так и особенностей фармакокинетики при инфекциях различной локализации, особенно у пациентов отделения реанимации. Современная концепция патоген-специфичной таргетной антибактериальной терапии препаратами, активными в отношении возбудителя инфекции у конкретного пациента, невозможна без диагностики детерминант резистентности и требует значительных материальных затрат системы здравоохранения на оснащение микробиологических лабораторий и эффективные препараты [6].

Руководство ВОЗ по контролю и профилактике инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными патогенами, в медицинских учреждениях рекомендует использовать мультимодальную стратегию инфекционного контроля, ключевой частью которой является скрининг колонизации «проблемными» микроорганизмами при госпитализации и далее регулярно у паци-

ентов из групп риска [7]. Скрининг позволяет в короткие сроки определить меры индивидуальной или групповой изоляции для ограничения распространения бактерий с «проблемной» чувствительностью к антибиотикам.

Синтез ферментов, гидролизующих антибиотики, таких как БЛРС и карбапенемазы, является основным механизмом устойчивости *K. pneumoniae*, что обуславливает риски возникновения вспышек локальных и системных инфекций, трудно поддающихся или не поддающихся терапии [8]. Поэтому с ростом антибиотикорезистентности Enterobacterales в целом, и *K. pneumoniae* в частности, с эпидемиологической и клинической точки зрения важно в максимально ранние сроки при госпитализации в стационар иметь информацию не только о самом факте колонизации пациента, но и детерминантах резистентности.

В ряде публикаций описаны факторы риска госпитальных инфекций, вызванных «проблемными» энтеробактериями, в том числе штаммами *K. pneumoniae*, среди популяции новорожденных и детей раннего возраста, к которым, в частности, относятся недоношенность, низкая масса тела при рождении, продолжительность госпитализации, в том числе в отделении реанимации, использование антибиотиков, особенно карбапенемов, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность стояния центрального венозного катетера, продолжительность парентерального питания, искусственное вскармливание и оперативные вмешательства по любым причинам [9–11].

Пороки сердечно-сосудистой системы являются наиболее частыми врожденными аномалиями, основным методом лечения которых является хирургическое вмешательство. Риск инфекционных осложнений среди популяции детей младенческого возраста, переносивших оперативное лечение по поводу врожденных пороков сердца (ВПС), особенно высок. Это обусловлено тем, что, кроме указанных выше факторов риска, важную роль играют длительность и травматичность операции, использование искусственного кровообращения, пережатие аорты, отсроченное ушивание грудины, интраоперационная кровопотеря, иногда требующая неоднократных гемотрансфузий и другие инвазивные факторы, связанные с хирургическим вмешательством [12, 13]. Сопутствующие некардиальные врожденные пороки, зачастую ассоциированные с различными генетическими синдромами, проявляющимися иммунодефицитными состояниями, также являются важными факторами риска [14].

В настоящее время отечественные и зарубежные данные по частоте колонизации открытых биоценозов штаммами *K. pneumoniae* у пациентов, поступающих для оперативного лечения в кардиохирургические стационары ограничены, поэтому скрининг носительства «проблемных» *K. pneumoniae* является актуальной задачей, особенно в группе детей младенческого возраста с ВПС.

Цель

Оценить частоту колонизации слизистых оболочек зева и прямой кишки штаммами *K. pneumoniae* у детей первого года жизни с ВПС на этапе госпитализации в

кардиохирургический стационар, проанализировать частоту продукции и молекулярную структуру карбапенемаз *K. pneumoniae* в динамике.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ было включено 1445 детей с факторами риска развития инфекционных осложнений (экстренная госпитализация, перевод из других стационаров, антибиотикотерапия в анамнезе предыдущих 90 суток), в возрасте от 0 до 12 мес., поступивших для оперативного лечения по поводу ВПС в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России в период с 01.01.2020 г. по 31.12.2022 г. Медиана возраста пациентов составила 1,08 мес. (от 0 до 12 мес.). Пациенты неонатального периода (возраст от 0 до 28 сут. включительно) составили 1081/1445 (74,8%) от всех обследованных. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

У всех пациентов не позднее первых трех суток после поступления в стационар брали мазки со слизистых оболочек зева и прямой кишки для микробиологического исследования (всего 2890 образцов). Выделение чистых культур проводили традиционными микробиологическими методами: посев мазков осуществлялся на дифференциально-диагностические и селективные питательные среды (кровяной агар, агар Эндо). Идентификацию микроорганизмов до вида проводили с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на аппарате Vitek MS (bioMérieux, Франция). Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона и автоматическим методом на микробиологическом анализаторе Vitek-2 compact (bioMérieux, Франция), результаты интерпретировали в соответствии с текущей на момент тестирования выделенного изолята версией экспертных правил определения чувствительности Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Штаммы *K. pneumoniae* считались «проблемными» при отсутствии чувствительности к трем и более группам противомикробных препаратов из следующих: цефалоспорины III-IV-го поколений, карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды. Фенотипическую продукцию карбапенемаз *K. pneumoniae* определяли с помощью модифицированного метода инактивации карбапенемов – mCIM-теста [15, 16]. Для молекулярного типирования ферментов использовали ПЦР в режиме реального времени на анализаторе GeneXpert DX (Cepheid, США) и иммунохроматографические тесты NG-Test CARBA 5 (NG Biotech, Франция).

Результаты

Бессимптомная колонизация «проблемными» *K. pneumoniae* была выявлена у 252/1445 (17,4%) детей грудного возраста, поступивших в стационар для хирургической коррекции ВПС: наиболее часто отмечалась колонизация слизистых оболочек *K. pneumoniae* – про-

дуцентами БЛРС (153/1445 – 10,6%), реже – *K. pneumoniae*, продуцирующими БЛРС и карбапенемазы одновременно (99/1445 – 6,9%).

На Рисунке 1 представлена характеристика колонизации обследованных пациентов «проблемными» *K. pneumoniae* по локусам за период 3 года (n = 252).

Из представленных данных следует, что ректальное носительство и колонизация обоих локусов «проблемными» *K. pneumoniae* значительно преобладает (в 10,7 и 7,6 раз соответственно) по сравнению с колонизацией только зева.

На Рисунке 2 представлена динамика частоты колонизации исследованных локусов *K. pneumoniae*, продуцирующими только БЛРС и БЛРС и карбапенемазы одновременно.

Из представленных данных следует, что в период с 2016 по 2019 г. отмечалось уменьшение частоты выделения колонизирующих изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих только БЛРС, с последующим скачкообразным возрастанием их распространенности в 2020–2021 гг. и снижением в 2022 г. практически до уровня 2019 г. Суммарно за 7-летний период количество случаев носительства клебсиелл, продуцирующих только БЛРС, снизилось в 2,2 раза (с 16% до 7,3% в 2016–2022 гг. соответственно). Распространенность носительства *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы одновременно в период 2016–2019 гг. менялась незначительно, однако с 2021 г. отмечен резкий рост данного показателя (с 2,5% в 2020 г. до 12,3% в 2022 г. – в 4,9 раза), при этом в 2022 г. доля носителей *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы одновременно (62/506 – 12,3%), превысила долю носителей только БЛРС-продуцирующих клебсиелл в 1,7 раза (37/506 – 7,3%).

В Таблице 1 представлена структура и состав детерминант резистентности *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы одновременно у колонизированных пациентов по локусам.

Из Таблицы 1 следует, что молекулярная структура карбапенемаз, продуцируемых выделенными при скрининге *K. pneumoniae*, за период 2020–2022 гг. чаще всего была представлена сериновыми карбапенема-

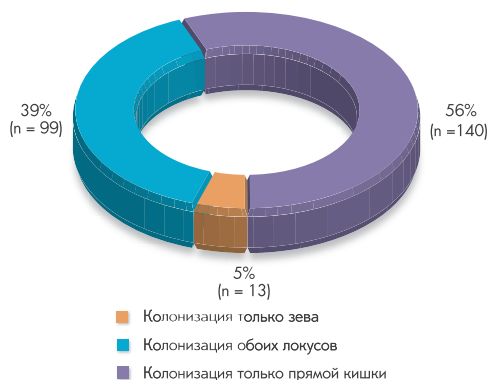


Рисунок 1. Характеристика колонизации обследованных пациентов «проблемными» *K. pneumoniae* по локусам за период 3 года

зами типа ОХА-48 (44/99 – 44,5%) и металло-ферментами NDM (35/99 – 35,4%), а также комбинациями ОХА-48 и NDM (13/99 – 13,1%). Колонизация штаммами *K. pneumoniae* с изолированной продукцией КРС-карбапенемаз зарегистрирована у 3/99 (3%) обследованных пациентов, ко-продукция NDM и КРС, а также ОХА-48, NDM и КРС – у 3/99 (3%) и 1/99 (1%) соответственно.

В структуре колонизации *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы одновременно (n = 99), выявлены как монокультуры у 66/99 – 66,7%, так и микст-колонизация у 33/99 – 33,3% носителей. В Таблице 2 представлены данные распределения микроорганизмов в микст-колонизации по локусам. В 24/33 (72,7%) случаев микст-колонизация была представлена *K. pneumoniae* одновременно с другими полирезистентными микроорганизмами (наиболее часто – с ванкомицинорезистентными *E. faecium* (VRE) – 14/33 (42,4%), реже – *E. coli* с продукцией БЛРС, полирезистентными изолятами *P. aeruginosa* (по 4/33 – 12,1%) и *A. baumannii* (2/33 – 6,1%), а в 9/33 (27,3%) – внутривидовыми комбинациями *K. pneumoniae* (только БЛРС-продуцент и *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС и различных карбапенемаз).

Согласно представленным данным, микст-колонизация одновременно зева и прямой кишки несколько преобладала над микст-колонизацией только прямой кишки (18 и 15 случаев – 54,1% и 45,4% соответственно); микст-колонизации изолированно в зеве выявлено не было. В структуре микст-колонизаций наибольшее количество *K. pneumoniae* являлись продуцентами карбапенемаз ОХА-48 (17/33 – 51,5%), менее распространены были носители NDM, ко-продуценты ОХА-48 и NDM-карбапенемаз (по 7/33 – 21,2% случаев соответственно), КРС-карбапенемаз (2/33 – 6%), а также ко-продуценты одновременно ОХА-48, NDM и КРС-карбапенемаз (1/33 – 3%).

На Рисунке 3 отражены изменения молекулярной структуры карбапенемаз, продуцируемых *K. pneumoniae*, в динамике за 3 года.

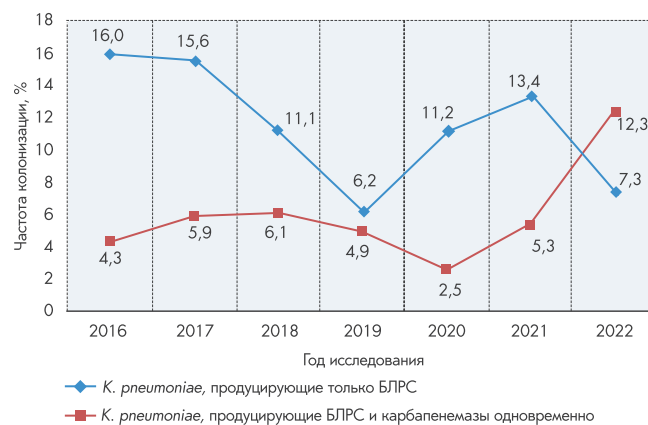


Рисунок 2. Динамика частоты колонизации исследованных локусов изолятами *K. pneumoniae*, продуцирующими только БЛРС и БЛРС/карбапенемазы одновременно

Таблица 1. Структура колонизации открытых биоценозов карбапенморезистентными *K. pneumoniae*

Тип карбапенемазы	Локус колонизации					Итого
	Только зев (n = 3)	Только прямая кишка (n = 57)		Оба локуса (n = 39)		
	Моно-культура n (%)	Моно-культура n (%)	Микст-колонизация <i>K. pneumoniae</i> с другими проблем- ными микроорга- низмами n (%)	Моно-культура n (%)	Микст-колонизация <i>K. pneumoniae</i> с другими проблем- ными микроорга- низмами n (%)	n (%)
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48	1 (1)	21 (21,2)	8 (8,1)	7 (7,1)	7 (7,1)	44 (44,5)
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, NDM	2 (2)	16 (16,2)	2 (2)	9 (9,1)	6 (6,1)	35 (35,4)
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48, NDM	0	3 (3)	3 (3)	3 (3)	4 (4,1)	13 (13,1)
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, КРС	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	3(3)
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, NDM, КРС	0	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (3)
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48, NDM и КРС	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
Итого	3	42	15	21	18	99 (100)

Таблица 2. Структура микст-колонизации открытых биоценозов карбапенморезистентными *K. pneumoniae* с детерминантами резистентности

Локус	Колонизирующие микроорганизмы	n	%
Оба локуса (n = 18)	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и КРС (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48 и NDM (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48, VRE (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48 и NDM (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48, <i>K. pneumoniae</i> БЛРС (зев, прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и NDM (зев) + <i>E. coli</i> БЛРС (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и NDM (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и NDM, <i>K. pneumoniae</i> БЛРС (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и КРС, <i>P. aeruginosa</i> (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и КРС (прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, <i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48 и NDM (зев, прямая кишка)	1	5,55
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48, NDM и КРС + полирезистентные <i>A. baumannii</i> (зев, прямая кишка)	1	5,55
	Полирезистентный <i>A. baumannii</i> (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48, полирезистентный <i>A. baumannii</i> (прямая кишка)	1	5,55
	Полирезистентная <i>P. aeruginosa</i> (VIM) (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и NDM, полирезистентная <i>P. aeruginosa</i> (VIM) (прямая кишка)	1	5,55
	Полирезистентная <i>P. aeruginosa</i> (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 (прямая кишка)	1	5,55
	Полирезистентная <i>P. aeruginosa</i> (VIM) (зев) + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 (прямая кишка)	1	5,55
<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 (зев) + VRE (прямая кишка)	4	22,2	
Только прямая кишка (n = 15)	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 + <i>E. coli</i> БЛРС	1	3
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и NDM + <i>E. coli</i> БЛРС	1	3
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48 и NDM + <i>E. coli</i> БЛРС	1	3
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, ОХА-48 и NDM + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС	1	3
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 + <i>K. pneumoniae</i> БЛРС	2	6,1
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48, NDM + VRE	2	6,1
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и NDM + VRE	3	9,1
	<i>K. pneumoniae</i> БЛРС и ОХА-48 + VRE	4	12,1

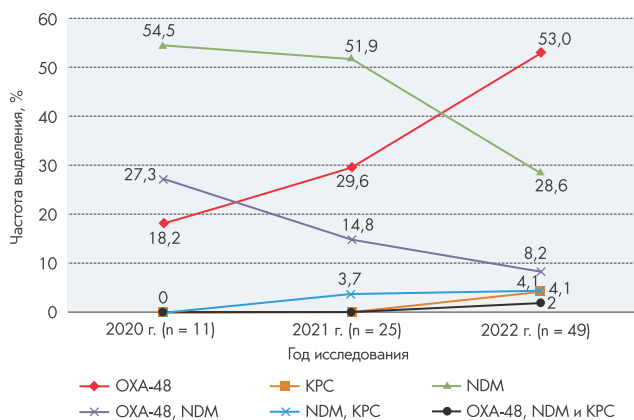


Рисунок 3. Молекулярная структура карбапенемаз *K. pneumoniae* в динамике за 3 года

Из представленных данных следует, что за период 2020–2022 гг. структура карбапенемаз значительно изменилась: возросло количество изолятов с продукцией карбапенемаз OXA-48 на 34,8% (с 18,2% до 53%), снизилось количество штаммов-продуцентов NDM-карбапенемаз на 25,9% (с 54,5% до 28,6%). Количество штаммов с комбинированной продукцией карбапенемаз OXA-48 и NDM снизилось на 19,1% (с 27,3% до 8,2%). В 2022 г. впервые был выявлен изолят с продукцией карбапенемаз KPC и изолят, продуцирующий одновременно карбапенемазы трех типов: OXA-48, NDM и KPC.

Обсуждение

Согласно результатам ряда исследований, основными факторами риска колонизации пациента «проблемными» микроорганизмами является госпитализация в стационар, особенно в отделение реанимации, а также антибактериальная терапия [17, 18]. Дети младенческого возраста, нуждающиеся в хирургической коррекции ВПС, зачастую имеют по меньшей мере оба эти фактора риска, а также совокупность иных факторов, связанных с возрастными особенностями, тяжестью соматического статуса, необходимостью применения методов интенсивной терапии для их выхаживания (ИВЛ, катетеризация сосудов и полостей, парентеральное питание и др.). Таким образом, у детей с ВПС, поступающих на этап хирургического лечения, при осложненном течении послеоперационного периода имеется повышенный риск развития колонизации и инфекции, вызванных «проблемными» микроорганизмами, в том числе *K. pneumoniae* с экспрессией различных детерминант антибиотикорезистентности.

Продукция БЛРС и карбапенемаз в основном опосредована генами, расположенными на мобильных генетических элементах, что подразумевает легкий горизонтальный перенос и, следовательно, быстрое распространение. Внесение новых для стационара детерминант резистентности может служить причиной госпитальных вспышек за счет кросс-контаминации ранее неколонизированных пациентов при недостаточном

соблюдении мер инфекционного контроля больничным персоналом, особенно в ситуации неизвестности колонизационного статуса.

В публикации Chung K. и соавт. анализ госпитального микробиома выявил экологические ниши внутри стационара, в которых мультирезистентные изоляты микроорганизмов сохраняются в течение длительного периода времени (до 8 лет и более) [19].

Нахождение в условиях стационара с определенным составом микробиоты, формирующимся под постоянным селективным давлением антибиотиков, может приводить к колонизации проходящих лечение пациентов. В проведенном в 12 больницах Вьетнама многоцентровом исследовании, посвященном изучению распространенности колонизации госпитализированных пациентов CRE, было выявлено, что частота их бессимптомного носительства увеличивалась в среднем на 4,2% за каждый дополнительный день госпитализации, а средние показатели колонизации увеличились с 13% в день поступления до 89% на 15 день пребывания в больнице. В отделении интенсивной терапии новорожденных эти показатели увеличились с 32% при поступлении до 88% при выписке, смертность была значимо связана с носительством CRE (ОШ 5,48, 95% ДИ (1,84 – 16,35), $p < 0,01$). Таким образом, быстрая колонизация CRE среди стационарных пациентов достигла масштабов эпидемии [20]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований, в которых изучалась распространенность колонизации CRE среди госпитализированных детей различных возрастных групп в разных странах [21–24].

Наиболее вероятными эндогенными резервуарами CRE являются нижние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ротоглотка, кожные покровы и мочевыводящие пути [25–27]. Недавние эпидемиологические исследования показали, что большинству инфекций *K. pneumoniae* предшествует колонизация ЖКТ [28, 29]. По данным различных авторов, у пациентов отделения интенсивной терапии, колонизированных CRE, риск системной инфекции CRE наиболее высок (от 29 до 73%) [30, 31]. Gorrie C. и соавт. выявили, что частота инфицирования *K. pneumoniae* была значительно выше среди пациентов с исходной колонизацией ЖКТ, по сравнению с теми, у кого носительства клебсиелл выявлено не было (16% против 3%; ОШ 6,9, 95% ДИ (2,3 – 19,7), $p < 0,001$), при этом данные генома показали совпадение колонизирующих изолятов и изолятов, выделенных из очага инфекции в 80% случаев, что было подтверждено с помощью молекулярно-генетического анализа [28].

Интересны результаты недавно проведенного проспективного обсервационного исследования CHIMERA, которое выявило, что риски развития инфекций кровотока у пациентов ($n = 667$), исходно при госпитализации колонизированных карбапенеморезистентными *K. pneumoniae*, зависят от типа продуцируемых ими карбапенемаз. По данным этого исследования, более высокая частота бактериемии выявлена у ректальных носителей NDM-продуцирующих *K. pneumoniae* (59/382 – 15,4%) по сравнению с ректальными носителями KPC-продуцентов (20/247 – 8,1%), $p = 0,004$ [32].

Кроме того, в ретроспективном когортном исследовании, выполненном на материале 1920 пациентов отделения интенсивной терапии для взрослых, показана более высокая летальность у носителей карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*, по сравнению с неколонизированными пациентами (ОШ 2,206, 95% ДИ (1,468–3,316), $p < 0,001$) [25].

Факторы, способствующие трансформации колонизации в инфекционный процесс, изучены недостаточно, однако есть указание на связь между степенью колонизирующей нагрузки и частотой развития инфекции, что наиболее вероятно происходит при селективном давлении антибиотиков широкого спектра действия [33].

Распространенность колонизации CRE, в том числе *K. pneumoniae*, изучена в различных популяциях пациентов. В систематическом обзоре и метаанализе Tesfa T. и соавт. проанализированы данные 35 оригинальных исследований, посвященных колонизации карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae* [34]. В исследовании совокупно был включен 37661 пациент из 18 стран мира в период с 2010 по 2021 г., при этом большинство составили пациенты, госпитализированные в отделения интенсивной терапии, реципиенты трансплантатов солидных органов, а также пациенты соматического профиля. Во всех исследованиях использовались ректальные мазки для определения носительства *K. pneumoniae*. О самой высокой частоте носительства среди обследованных пациентов сообщалось в Индии (12/54 – 22%), Китае (42/202 – 21%), Египте (19/100 – 19%), Испании (41/254 – 16%), и США (46/301 – 15%), а самый низкий показатель колонизации был получен в Японии (2/1467 – 0,13%). Средняя частота колонизации карбапенеморезистентными *K. pneumoniae* по всем исследованиям, включенным в данный мета-анализ, составила 5,43%. Аналогичные данные получены нами в нашем исследовании – средняя частота колонизации *K. pneumoniae*, продуцирующими БЛРС и карбапенемазы одновременно составила 99/1445 (6,9%), а продуцирующими только БЛРС – 153/1445 (10,6%).

С 2016 по 2022 г. мы отмечаем возрастание распространенности колонизации *K. pneumoniae*, продуцирующими БЛРС и карбапенемазы одновременно (с 4,3% до 12,3% соответственно) со снижением распространенности только продуцентов БЛРС (с 16% до 7,3% соответственно). Обращает на себя внимание резкий рост частоты колонизации детей карбапенеморезистентными *K. pneumoniae* в 2021 г. (5,3%), а в 2022 г. доля носителей *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы одновременно, увеличилась до 12,3% и превысила долю носителей только БЛРС-продуцентов (7,3%) в 1,7 раза. Полученные данные соотносятся с неуклонным возрастанием частоты выделения карбапенеморезистентных *K. pneumoniae* из клинических образцов при нозокомиальных инфекциях у пациентов всех возрастных групп, в том числе детей первого года жизни, по данным ресурса «Карта антибиотикорезистентности» (<https://amrmap.ru/>), что является настораживающим трендом [2]. Вероятно, процесс распространения карбапенеморезистентных *K. pneumoniae* в группе

детей до года ассоциирован как с широким применением антибактериальных препаратов, особенно у новорожденных, при терапии инфекций, специфичных для перинатального периода и неонатального сепсиса, так и кросс-контаминацией из взрослой популяции. Тем не менее, сохранение распространенности колонизации только БЛРС-продуцентами требует настороженности, поскольку потенциально *K. pneumoniae*, продуцирующая БЛРС, является «плацдармом» для формирования под селективным давлением антибиотиков, особенно карбапенемов, штаммов с одновременной продукцией БЛРС и карбапенемаз, либо активацией других механизмов резистентности к антибактериальным препаратам.

Интересны результаты метаанализа по частоте выделения различных типов карбапенемаз среди колонизирующих штаммов *K. pneumoniae*. Наиболее часто выявляемым геном, распространенным на всех континентах, был *bla*_{KPC}. О других генах, таких как *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA} и *bla*_{IMP}, сообщалось с некоторых континентов. Наиболее распространенным вариантом молекулярного типа *bla*_{OXA} был *bla*_{OXA-48}. *bla*_{NDM} варианты были более распространены в азиатских странах (Индии и Китае). Считается, что Северная Африка и Ближний Восток являются резервуарами OXA-48 и NDM-продуцирующих клебсиелл, а распространение карбапенеморезистентных *K. pneumoniae* в Европе становится поликлональным. Частота *bla*_{IMP}, по данным систематического обзора, находится на очень низком уровне [34]. В нашем исследовании, так же как и в азиатских странах, Африке и Ближнем Востоке, наиболее часто выявляемыми карбапенемазами были OXA-48 (44/99 – 44,5%), NDM (35/99 – 35,4%), а карбапенемазы KPC были впервые зарегистрированы в 2021 г. у 3 изолятов (3/99 – 3%). Полученные нами данные по динамике распространения детерминант резистентности имеют тенденцию нарастания количества изолятов с продукцией сериновых карбапенемаз OXA-48 и KPC, снижению доли продуцентов как металлокарбапенемаз NDM, так и суммарной доли ко-продуцентов карбапенемаз различных молекулярных типов одновременно. Расширение вариантов ко-продукции карбапенемаз различных молекулярных типов (OXA-48 и NDM; NDM и KPC; OXA-48, NDM и KPC) подразумевает высокую эпидемическую интенсивность процесса обмена генетической информации внутри вида, особенно в течение последнего года наблюдения.

Заключение

Масштабных национальных данных по бессимптомной патологической колонизации в РФ, как и многих других странах, нет, особенно в детской популяции. С учетом возрастания роли карбапенеморезистентных *K. pneumoniae* в качестве колонизирующих и этиологических агентов, расширения структуры продуцируемых ими карбапенемаз, подобные исследования необходимо проводить в стационарах всех уровней.

По данным настоящего исследования бессимптомная колонизация «проблемными» *K. pneumoniae* среди детей младенческого возраста, поступивших в стационар

для хирургической коррекции ВПС, достигала 17,4%, в том числе продуцентами карбапенемаз – 6,9%, как в монокультуре, так и в комбинации с другими полирезистентными бактериями. Очевиден прогностически неблагоприятный тренд на увеличение частоты носительства *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы одновременно. Изменяющаяся в динамике структура карбапенемаз подразумевает высокую интенсивность процесса обмена генетической информацией внутри стационаров, что неизбежно приводит к ухудшению эпидемической обстановки.

С целью снижения рисков кросс-контаминации следует внедрять скрининг носительства «проблемных» *K. pneumoniae* при поступлении в стационар пациентов

с факторами риска, с последующей их стратификацией по статусу колонизации. Для ранней и эффективной реализации мер инфекционного контроля необходимо усиление межстационарной коммуникации и обязательное включение данных о «микробиологическом анамнезе» в выписной эпикриз, желательное с антибиотикочувствительностью выделенных штаммов и, при наличии, с информацией о детерминантах резистентности. Углубленного изучения требует оценка влияния отдельных факторов риска на развитие колонизации *K. pneumoniae*, определение ее корреляции с развитием постколонизационного инфекционного процесса, а также подтверждение молекулярной гомологии колонизирующих и этиологически значимых агентов.

Литература

1. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic Resistance Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. Geneva: World Health Organization, 2017. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23171en/>. Accessed August 2023.
2. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap: antibiotic resistance monitoring system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/стас.2021.2.198-20
3. Agyeman A.A., Bergen P.J., Rao G.G., Nation R.L., Landersdorfer C.B. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(1):105833. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.014
4. Hauck C., Cober E., Richter S.S., Perez F., Salata R.A., Kalayjian R.C., et al. Antibacterial Resistance Leadership Group. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):513-519. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.023
5. Chang D., Sharma L., Dela Cruz C.S., Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Front Microbiol*. 2021(12):750662. DOI: 10.3389/fmicb.2021.750662
6. Dekhnich A.V., Kuzmenkov A.Yu., Popov D.A., Shlyk I.V., Edelstein M.V. Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2023;20(2):96-107. Russian. (Дехнич А.В., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(2):96-107). DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107
7. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462>.
8. Paul M., Carrara E., Retamar P., Tängdén T., Bitterman R., Bonomo R.A., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-547. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
9. Crellen T., Turner P., Pol S., Baker S., Nguyen T., Stoesser N., et al. Transmission dynamics and control of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates in a developing country. *Elife*. 2019;3(8):e50468. DOI: 10.7554/eLife.50468
10. Lee Y.Q., Ahmad K.A., Velayuthan R.D., Chong C.W., Teh C.S. Clonal relatedness in the acquisition of intestinal carriage and transmission of multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and its risk factors among preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). *Pediatr Neonatol*. 2021;62(2):129-137. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.10.002
11. Bor M., İlhan Ö. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for mortality. *J Trop Pediatr*. 2021;67(3):fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057
12. Yu X., Chen M., Liu X., Chen Y., Hao Z., Zhang H., et al. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):64. DOI: 10.1186/s12879-020-4769-6
13. García H., Cervantes-Luna B., González-Cabello H., Miranda-Navales G. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(4):404-409. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.014
14. Singampalli K.L., Jui E., Shani K., Ning Y., Connell J.P., Birla R.K., et al. Congenital heart disease: an immunological perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:701375. DOI: 10.3389/fcvm.2021.701375
15. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Boot-

- sma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690
16. Popov D.A. Comparative review of the modern methods for carbapenemases detection. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2019;2:125-133. Russian. (Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;2:125-133.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.125-133
 17. Smith R.M., Lautenbach E., Omulo S., Araos R., Call D.R., Kumar G.C., et al. Human colonization with multidrug-resistant organisms: getting to the bottom of antibiotic resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(11):ofab531. DOI: 10.1093/ofid/ofab531
 18. Gu G.Y., Chen M., Pan J.C., Xiong X.L. Risk of multi-drug-resistant organism acquisition from prior bed occupants in the intensive care unit: a meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2023;139:44-55. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.06.020
 19. Chung K.R., Li C., Bertrand D., Ng A.H., Kwah J.S., Low H.M., et al. Cartography of opportunistic pathogens and antibiotic resistance genes in a tertiary hospital environment. *Nat Med*. 2020;26(6):941-951. DOI: 10.1038/s41591-020-0894-4
 20. Tran D.M., Larsson M., Olson L., Hoang N.T., Le N.K., Khu D.T., et al. High prevalence of colonisation with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients admitted to Vietnamese hospitals: risk factors and burden of disease. *J Infect*. 2019;79(2):115-122. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.05.013
 21. Chiotos K., Tamma P.D., Flett K.B., Naumann M., Karandikar M.V., Bilker W.B., et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01440-17. DOI: 10.1128/AAC.01440-17
 22. Armin S., Azimi L., Shariatpanahi G., Shirvani A., Almasian T.N. The Prevalence of colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Enterobacter*, and related risk factors in children. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2023;11(2):e134518. DOI: 10.5812/pedinfect-134518
 23. Yen C.S., Hsiao H.L., Lee C.C., Tsai T.C., Chen H.Y., Chen C.L., et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection in children less than one year old in an Asian medical center. *Pediatr Neonatol*. 2023;64(2):168-175. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.05.016
 24. Du Q., Xu Q., Pan F., Shi Y., Yu F., Zhang T., et al. Association between intestinal colonization and extraintestinal infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children. *Microbiol Spectr*. 2023;11(2):e0408822. DOI: 10.1128/spectrum.04088-22
 25. Gomides M.D., Fontes A.M., Silveira A.O., Matoso D.C., Ferreira A.L., Sadoyama G. The importance of active surveillance of carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) in colonization rates in critically ill patients. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262554. DOI: 10.1371/journal.pone.0262554
 26. Liu J., Zhang S., Pei H., Tu F., Liu B., Yan J., Lin X. *Klebsiella pneumoniae* activates the TGF- β signaling pathway to adhere to and invade intestinal epithelial cells via enhancing TLL1 expression. *Int J Med Microbiol*. 2022;312(6):151561. DOI: 10.1016/j.ijmm.2022.151561
 27. Young T.M., Bray A.S., Nagpal R.K., Caudell D.L., Yadav H., Zafar M.A. Animal model to study *Klebsiella pneumoniae* gastrointestinal colonization and host-to-host transmission. *Infect Immun*. 2020;88(11):e00071-20. DOI: 10.1128/IAI.00071-20
 28. Gorrie C.L., Mirc Eta M., Wick R.R., Edwards D.J., Thomson N.R., Strugnell R.A., et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):208215. DOI: 10.1093/cid/cix270
 29. Martin R.M., Cao J., Brisse S., Passet V., Wu W., Zhao L., et al. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere*. 2016;1(5):e00261-16. DOI: 10.1128/msphere.00261-16
 30. Shimasaki T., Segreti J., Tomich A., Kim J., Hayden M.K., Lin M.Y. CDC prevention epicenters program. Active screening and interfacility communication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(9):1058-1062. DOI: 10.1017/ice.2018.150
 31. McConville T.H., Sullivan S.B., Gomez-Simmonds A., Whittier S., Uhlemann A.C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186195. DOI: 10.1371/journal.pone.0186195
 32. Falcone M., Tiseo G., Galfo V., Giordano C., Leonildi A., Marciano E., et al. Italian Group of Antimicrobial Stewardship (the GISA study group). Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):298.e1-298.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.031
 33. Yuan W., Xu J., Guo L., Chen Y., Gu J., Zhang H., et al. Clinical risk factors and microbiological and interstitial characteristics of carbapenemase producing Enterobacteriaceae colonization and subsequent infection. *Microbiol Spectr*. 2022;10(6):e0190621. DOI: 10.1128/spectrum.01906-21
 34. Tesfa T., Mitiku H., Edae M., Assefa N. Prevalence and incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* colonization: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2022;11(1):240. DOI: 10.1186/s13643-022-02110-3