

Эпидемиология и молекулярные механизмы резистентности к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae*, выделяемой у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии

✉ Е. С. АЛЕКСЕНКО, Е. П. БРАТЧЕНКО, А. В. ВВЕДЕНСКАЯ, М. В. ДАНКОВ, Н. А. КАЧАРОВА, А. В. КИРИЛЕНКО, Д. Р. ЛАБАЗАНОВ, В. Р. МЕСРОПЯН, М. В. МИСТЮКОВА, А. Н. ПАСЕЧНАЯ, А. В. ПОЗДНЯКОВ, М. Д. ПОЗДНЯКОВА, Е. А. ПОЛЕНОВА, М. А. ПРОНЬ, В. Е. СБРОДОВА, Я. А. СИВАКОВА, Р. А. ТАШТАНОВ, А. П. ХАТУНЦЕВА, С. А. ЧЕРНЫХ, Р. Е. ЯГОДКИН

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Карбапенеморезистентная *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) относится к наиболее клинически значимым возбудителям инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Наибольшую угрозу CRKP представляет в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где сочетание тяжёлого состояния пациентов, инвазивных вмешательств и высокой антимикробной нагрузки способствует колонизации, внутрибольничной передаче и развитию инвазивных инфекций. **Цель.** Систематизировать данные об эпидемиологии CRKP в ОРИТ, механизмах карбапенеморезистентности, клональном и плазмидном распространении, диагностических подходах, современных терапевтических стратегиях и мерах инфекционного контроля. **Материал и методы.** Выполнен структурированный нарративный обзор публикаций за 2008–2026 гг., найденных в PubMed/MEDLINE, SpringerLink, ScienceDirect, eLIBRARY.ru, CyberLeninka и Google Scholar. В итоговый анализ включены 66 источников, содержащих данные о пациентах ОРИТ, эпидемиологии, молекулярных механизмах устойчивости, диагностике, лечении или профилактике распространения CRKP. **Результаты.** Распространённость CRKP различается между регионами и определяется сочетанием антимикробного давления, внутрибольничной передачи и циркуляции клонов высокого риска. Основными механизмами устойчивости являются продукция KPC-, OXA-48-подобных и металло-β-лактамаз, нередко сочетающаяся с ESBL/AmpC, нарушением экспрессии OmpK35/OmpK36, эффлюксом и гетерорезистентностью. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют CG258/ST258, ST11, ST147 и ST307. CRKP-инфекции ассоциированы с повышением летальности, продолжительности госпитализации и затрат. Выбор терапии должен основываться на типе карбапенемазы, локализации инфекции, результатах определения чувствительности и доступности препаратов. Сдерживание распространения требует сочетания активного эпидемиологического надзора, своевременной изоляции, молекулярного типирования и программ рационального применения антибиотиков. **Заключение.** CRKP представляет собой неоднородную группу госпитальных патогенов, клиническое ведение которых невозможно без разграничения колонизации и инфекции и без типоспецифического определения механизма резистентности. Приоритетными направлениями остаются стандартизация диагностики, получение сравнительных данных по MBL- и OXA-48-продуцентам и интеграция геномного надзора с мероприятиями инфекционного контроля.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*; карбапенеморезистентность; карбапенемазы; KPC; OXA-48; NDM; гетерорезистентность; инфекционный контроль

Для цитирования: Алексенко Е. С., Братченко Е. П., Введенская А. В., Данков М. В., Качарова Н. А., Кириленко А. В., Лабазанов Д. Р., Месропян В. Р., Мистюкова М. В., Пасечная А. Н., Поздняков А. В., Позднякова М. Д., Поленова Е. А., Пронь М. А., Сбродова В. Е., Сивакова Я. А., Таштанов Р. А., Хатунцева А. П., Черных С. А., Ягодкин Р. Е. Эпидемиология и молекулярные механизмы резистентности к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae*, выделяемой у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (7–8): ?–?. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-7-8-002>. EDN: KJVJNDK.

Epidemiology and Molecular Mechanisms of Carbapenem Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Patients in Intensive Care Units

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: latypova1science@mail.ru

✉ Correspondence to:
E-mail: latypova1science@mail.ru

EDN: KJVJNDK



✉ EKATERINA S. ALEKSENKO, EKATERINA P. BRATCHENKO, ALEXANDRA V. VVEDENSKAYA, MAKSIM V. DANKOV, NADEZHDA A. KACHAROVA, ALESYA V. KIRILENKO, DANIIL R. LABAZANOV, VIKTORIA R. MESROPYAN, MARIA V. MISTYUKOVA, ANASTASIA N. PASECHNAYA, ALEXANDER V. POZDNYAKOV, MARINA D. POZDNYAKOVA, EKATERINA A. POLENOVA, MARIA A. PRON, VALERIA E. SBRODOVA, YANA A. SIVAKOVA, RAVSHAN A. TASHTANOV, ANASTASIA P. KHATUNTSEVA, SOFYA A. CHERNYKH, RODION E. YAGODKIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N. N. Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation

Abstract

Background. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) is among the most clinically significant healthcare-associated pathogens. CRKP poses the greatest threat in intensive care units (ICUs), where the combination of severe patient conditions, invasive procedures, and high antimicrobial pressure facilitates colonization, nosocomial transmission, and the development of invasive infections. **Objective.** To synthesize data on the epidemiology of CRKP in ICUs, mechanisms of carbapenem resistance, clonal and plasmid dissemination, diagnostic approaches, current therapeutic strategies, and infection control measures. **Material and Methods.** A structured narrative review of publications from 2008 to 2026 was performed using PubMed/MEDLINE, SpringerLink, ScienceDirect, eLIBRARY.ru, CyberLeninka, and Google Scholar. A total of 66 sources containing data on ICU patients, epidemiology, molecular resistance mechanisms, diagnosis, treatment, or prevention of CRKP spread were included in the final analysis. **Results.** The prevalence of CRKP varies substantially across regions and is determined by a combination of antimicrobial pressure, nosocomial transmission, and circulation of high-risk clones. The primary resistance mechanisms involve the production of KPC, OXA-48-like, and metallo- β -lactamases, frequently combined with ESBL/AmpC, impaired OmpK35/OmpK36 expression, efflux, and heteroresistance. The most epidemiologically significant clones include CG258/ST258, ST11, ST147, and ST307. CRKP infections are associated with increased mortality, prolonged hospitalization, and higher costs. Treatment selection should be based on carbapenemase type, infection site, susceptibility testing results, and drug availability. Containment of spread requires a combination of active epidemiological surveillance, timely isolation, molecular typing, and antimicrobial stewardship programs. **Conclusion.** CRKP represents a heterogeneous group of hospital pathogens whose clinical management is impossible without distinguishing colonization from infection and without type-specific determination of the resistance mechanism. Priority areas remain the standardization of diagnostics, acquisition of comparative data on MBL and OXA-48 producers, and integration of genomic surveillance with infection control measures.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; carbapenem resistance; carbapenemases; KPC; OXA-48; NDM; heteroresistance; infection control

For citation: Aleksenko ES, Bratchenko EP, Vvedenskaya AV, Dankov MV, Kacharova NA, Kirilenko AV, Labazanov DR, Mesropyan VR, Mistyukova MV, Pasechnaya AN, Pozdnyakov AV, Pozdnyakova MD, Polenova EA, Pron MA, Sbrodova VE, Sivakova YA, Tashtanov RA, Khatuntseva AP, Chernykh SA, Yagodkin RE. Epidemiology and molecular mechanisms of carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients in intensive care units. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (7–8): ?–?. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-7-8-002>. EDN: KVJNDK.

Введение

Klebsiella pneumoniae занимает особое место среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, поскольку сочетает способность к продолжительной колонизации желудочно-кишечного тракта, быстрому внутрибольничному распространению и накоплению генетических детерминант устойчивости. Клиническая значимость этого микроорганизма наиболее отчетливо проявляется в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где тяжесть основного заболевания, применение инвазивных устройств и высокая интенсивность антимикробной терапии создают условия как для селекции карбапенем-резистентных штаммов, так и для последующей реализации колонизации в инвазивную инфекцию. Т. Karampatakis и соавт. [1] и S Navon-Venezia и соавт. [2] подчёркивают, что инфекции, вызванные карбапенеморезистентной *K. pneumoniae* (CRKP), ассоциированы с ограниченными терапевтическими возможностями и особенно неблагоприятными

исходами у иммунокомпрометированных и критически больных пациентов. Актуальность проблемы выходит за рамки отдельных стационаров. В рекомендациях PD Tamma и соавт. [3] устойчивость грамотрицательных бактерий рассматривается как динамично развивающийся глобальный кризис: в 2019 г. с антимикробной резистентностью непосредственно связывали около 1,3 млн смертей. При этом *K. pneumoniae* выступает не только как клинически значимый патоген, но и как своеобразный резервуар и «переносчик» генов резистентности, распространяемых как вертикально в составе успешных клональных линий, так и горизонтально посредством плазмид, транспозонов и других мобильных генетических элементов. Устойчивое распространение CRKP в ОРИТ, по-видимому, поддерживается несколькими взаимосвязанными процессами: передачей адаптированных госпитальных клонов, горизонтальным переносом генов и продолжающимся селекционным давлени-

нием антибактериальной терапии. Относительный вклад каждого механизма зависит от локальной эпидемиологии [2, 4, 5].

Цель обзора — обобщить данные об эпидемиологии CRKP в ОРИТ, факторах перехода от носительства к инфекции, ферментативных и неферментативных механизмах карбапенеморезистентности, клональной структуре популяции, диагностических подходах, терапевтических стратегиях и мерах инфекционного контроля.

Методология поиска источников

Настоящий обзор проведен с учётом критериев шкалы SANRA. Поиск публикаций проводился с использованием электронных ресурсов PubMed/MEDLINE, SpringerLink, ScienceDirect, eLIBRARY.ru, CyberLeninka, а также поисковой системы Google Scholar для выявления дополнительных источников. Глубину поиска составили публикации за период 2008–2026 гг. Приоритет отдавался работам последних 5–7 лет имеющих методологическую значимость для настоящей темы обзора. Поисковая стратегия была составлена с использованием комбинаций англоязычных и русскоязычных ключевых слов, сгруппированных в комплексные запросы с применением логических операторов AND/OR. Использовались следующие английские ключевые слова и их комбинации: «*Klebsiella pneumoniae*», «carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*», «CRKP», «carbapenem resistance», «carbapenemase», «intensive care unit», «ICU», «critical care», «epidemiology», «colonization», «infection», «risk factors», «mortality», «clinical outcomes», «economic burden», «KPC», «OXA-48», «NDM», «VIM», «IMP», «extended-spectrum beta-lactamase», «ESBL», «AmpC», «OmpK35», «OmpK36», «porin loss», «efflux pump», «heteroresistance», «molecular epidemiology», «whole-genome sequencing», «WGS», «high-risk clone», «CG258», «ST11», «ST307», «ST147», «plasmid», «horizontal gene transfer», «Tn4401», «integron», «carbapenemase detection», «mCIM», «eCIM», «PCR», «immunochromatographic assay», «MALDI-TOF», «cef-tazidime-avibactam», «meropenem-vaborbactam», «imipenem-relebactam», «cefiderocol», «combination therapy», «infection control», «outbreak», «active surveillance» и «antimicrobial stewardship». А также их русскоязычные эквиваленты: «*Klebsiella pneumoniae*», «карбапенем-резистентная *Klebsiella pneumoniae*», «карбапенеморезистентность», «карбапенемазы», «ОРИТ», «реанимация», «интенсивная терапия», «эпидемиология», «колонизация», «инфекция», «факторы риска», «летальность», «клинические исходы», «экономическое бремя», «KPC», «OXA-48», «NDM», «VIM», «IMP», «β-лактамазы расширенного спектра», «БЛРС», «AmpC», «порины», «OmpK35», «OmpK36», «эффлюксные системы», «ге-

терорезистентность», «молекулярная эпидемиология», «полногеномное секвенирование», «клональные линии», «плазмиды», «горизонтальный перенос», «транспозоны», «интегроны», «диагностика карбапенемаз», «ПЦР», «иммунохроматографический тест», «MALDI-TOF», «цефтазидим/авибактам», «меропенем/ваборбактам», «имипенем/релебактам», «цефидерокол», «комбинированная терапия», «инфекционный контроль», «вспышка», «скрининг носительства» и «управление антимикробной терапией». Пример комплексного запроса для PubMed/MEDLINE: («*Klebsiella pneumoniae*»[MeSH] OR «*Klebsiella pneumoniae*»[tiab] OR «*K. pneumoniae*»[tiab]) AND («Carbapenems»[MeSH] OR «carbapenem resistance»[tiab] OR «carbapenem-resistant»[tiab] OR «carbapenemase»[tiab]) AND («Intensive Care Units»[MeSH] OR «ICU»[tiab] OR «intensive care»[tiab] OR «critical care»[tiab]) AND («epidemiology»[tiab] OR «risk factors»[tiab] OR «molecular epidemiology»[tiab] OR «whole genome sequencing»[tiab] OR «treatment»[tiab] OR «infection control»[tiab]).

Критериями включения для настоящего обзора явились публикации, в которых изучались распространённость и региональные особенности карбапенеморезистентной *K. pneumoniae* в ОРИТ и других подразделениях стационара с высоким риском распространения инфекции и имеющих факторы колонизации и перехода от носительства к инвазивной инфекции, а также оценивались уровень летальности, продолжительность госпитализации и экономические последствия CRKP-инфекций. Включались работы, посвящённые изучению сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48-подобного типа, металло-β-лактамаз NDM, VIM и IMP, сочетаний карбапенемаз с ESBL и AmpC, изменениям поринов OmpK35/OmpK36, эффлюксным системам и гетерорезистентности, исследования клональных групп, плазмид, транспозонов и интегров, диагностической эффективности фенотипических, молекулярно-генетических, иммунохроматографических и протеомных методов, а также публикации, в которых изучались ингибиторозащищённые β-лактамы, комбинированная терапия, активный скрининг носительства, контроль вспышек и программы рационального применения антибактериальных препаратов. Исключались дубликаты публикаций, материалы без проверяемых библиографических данных, тезисы конференций без доступного полнотекстового описания методов и результатов, единичные клинические наблюдения без концептуальной значимости, публикации, посвящённые другим бактериальным возбудителям без отдельно представленных данных по *K. pneumoniae*, а также работы, в которых карбапенеморезистентность или условия ОРИТ упоминались только в контексте.

Для описания процесса поиска и отбора источников литературы использовались критерии

PRISMA-S. В результате первичного поиска было выявлено 2592 библиографические записи: 684 публикации в PubMed/MEDLINE, 386 в SpringerLink, 517 в ScienceDirect, 731 в Google Scholar, 168 в eLIBRARY.ru и 106 в CyberLeninka. После объединения результатов поиска и удаления 682 дубликатов записей для анализа названий статей и их аннотаций было отобрано 1910 публикаций. На этапе анализа названий и аннотаций были исключены 1650 публикаций. Основными причинами исключения явились отсутствие данных о *K. pneumoniae* или карбапенеморезистентности ($n=614$), отсутствие данных о пациентах в ОРИТ и клинически значимых механизмах устойчивости ($n=438$), исследования других микроорганизмов без раздельного представления данных по *K. pneumoniae* ($n=297$), публикации с нерелевантными экспериментальными моделями ($n=174$), а также редакционные материалы, письма и тезисы конференций без достаточного объёма данных ($n=127$). Для оценки полных текстов статей было отобрано 260 публикаций. На этапе полнотекстового анализа были исключены 194 работы, из которых 51 публикация не имела отдельно извлекаемых данных по *K. pneumoniae*, 39 не соответствовали заявленной популяции, в 61 не содержались данные по эпидемиологии, механизмам резистентности, диагностике, терапии или инфекционному контролю, в 18 не были достаточно описаны методы и количественные результаты, полный текст 14 публикаций был недоступен, 11 работ были исключены вследствие низкой методологической значимости для поставленных задач обзора. В итоговый анализ были включены 66 публикаций. Список литературы был сформирован с учётом тематической релевантности, качества представленных данных, регионального контекста и результатов исследований. Процесс поиска и отбора источников представлен на рисунке.

Эпидемиология карбапенеморезистентной *K. pneumoniae* в ОРИТ

Региональные особенности распространения. Сопоставление распространённости CRKP между регионами ограничено различиями в определении случаев и выборе пациентов. В одних исследованиях оценивались доля резистентных штаммов среди всех изолятов *K. pneumoniae*, в других частота носительства среди госпитализированных пациентов или доля CRKP среди подтверждённых нозокомиальных инфекций. Поэтому приведённые данные следует рассматривать как характеристики отдельных эпидемиологических случаев, а не как непосредственно сравнимые показатели заболеваемости. В систематическом обзоре и метаанализе *XC Lin и соавт.* [6],

включавшем 61 исследование из 14 стран и территорий, глобальная доля CRKP среди пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*, составила 28,69% (95% ДИ 26,53–30,86%). Наиболее высокая распространённость была зарегистрирована в Южной Азии — 66,04% (95% ДИ 54,22–77,85%), тогда как в странах Северной Америки с высоким уровнем дохода она составляла 14,29% (95% ДИ 6,50–22,00%). На уровне отдельных стран максимальные оценки получены для Греции — 70,61%, Индии — 67,62% и Тайваня — 67,54% [6]. Эти различия, вероятно, отражают неодинаковую интенсивность потребления антибиотиков, зрелость программ инфекционного контроля, распространённость отдельных клонов высокого риска и структуру госпитальной помощи [2, 6, 7].

Европейские геномные данные показывают, что эпидемиология CRKP определяется не только частотой отдельных карбапенемаз, но и концентрацией резистентных изолятов внутри ограниченного числа успешных клональных линий. В исследовании *S David и соавт.* [8] 477 из 682 карбапенемазоположительных изолятов, то есть 69,9%, относились к линиям ST11, ST15, ST101 и ST258/512 либо их производным [8]. Одновременно *S Navon-Venezia и соавт.* [2] отмечали, что к середине 2010-х гг. доля карбапенем-нечувствительных *K. pneumoniae* в отдельных странах Южной и Восточной Европы достигала 40–60%, тогда как ещё десятилетием ранее подобные штаммы практически не регистрировались в большинстве регионов. Данные в целом согласуются в том, что европейская эпидемия поддерживается прежде всего внутрибольничной передачей нескольких адаптированных к стационарной среде клонов, а не равномерным распространением резистентности во всей популяции вида [2, 8, 9].

В исследовании *Т. В. Черненко и др.*, охватившем 4708 клинических проб из пяти реанимационных отделений, *K. pneumoniae* составляла около четверти этиологически значимых микроорганизмов, а среди 194 уникальных карбапенем-резистентных изолятов нередко выявлялась одновременная продукция нескольких ферментов. Доля продуцентов металло- β -лактамаз различалась в зависимости от профиля реанимационного отделения и находилась в пределах 25,7–60,6% [4]. Это наблюдение показывает, что даже внутри одного стационара локальная молекулярная эпидемиология может варьировать между подразделениями. Педиатрические данные также подтверждают устойчивую циркуляцию CRKP в российских ОРИТ. Крыжановская и соавт. установили, что в двух педиатрических стационарах Москвы *K. pneumoniae* выделялась у 41% пациентов ОРИТ; нечувствительность к имипенему и меропенему составляла соответственно 25 и 27%,

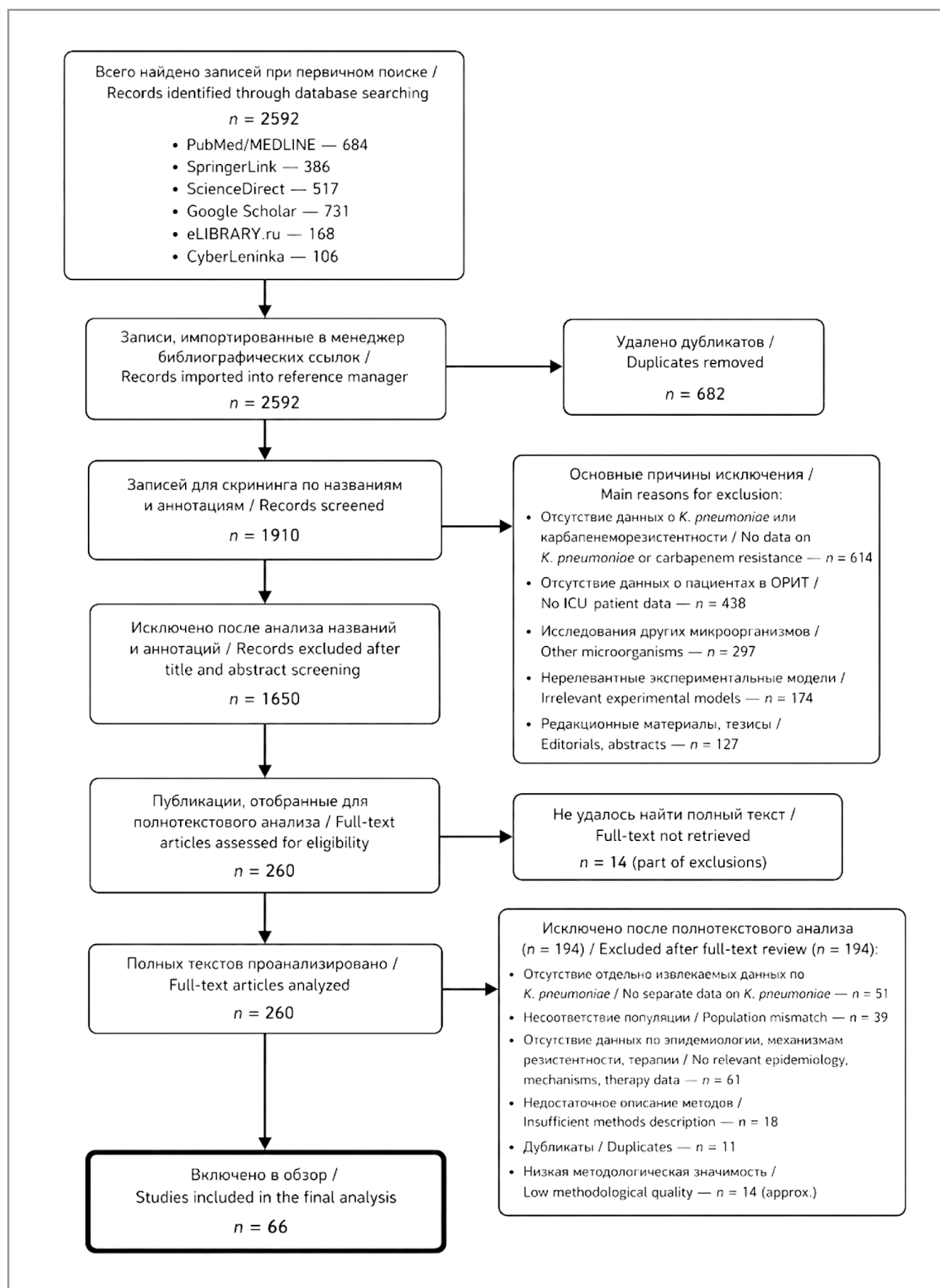


Диаграмма потока PRISMA.
PRISMA flow diagram.

а у 89% исследованных карбапенем-нечувствительных изолятов выявлялась ОХА-48, обычно совместно с СТХ-М и/или ТЕМ [10]. В более поздней работе Новиковой и соавт. ОХА-48 обнаруживалась у 53% карбапенемоустойчивых штаммов, NDM — у 13%, а их сочетание — у 31% [11]. Хотя педиатрические и взрослые популяции нельзя непосредственно объединять, обе серии наблюдений указывают на длительную циркуляцию ОХА-48-продуцирующих линий и постепенное усложнение их резистоста [4, 10, 11].

Факторы риска колонизации и инфекции.

Формирование CRKP-инфекции у пациента ОРИТ следует рассматривать как результат взаимодействия тяжести состояния, экспозиции к медицинским вмешательствам, антимикробного давления и предшествующего носительства. В метаанализе *XC Lin и соавт.* [6] с госпитальной CRKP-инфекцией были связаны гематологические злокачественные заболевания, применение глюкокортикостероидов, пребывание в ОРИТ, искусственная вентиляция лёгких, центральный венозный катетер, предшествующая госпитализация и воздействие карбапенемов, фторхинолонов, цефалоспоринов и противогрибковых препаратов. Сходные факторы перечислены Яковлевым и соавт.: предшествующее применение карбапенемов, кишечное носительство карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, высокий уровень их циркуляции в отделении и эпидемиологическая связь с регионами высокой распространённости [12]. Таким образом, риск определяется не единичным воздействием, а накоплением взаимосвязанных экспозиций.

Особое значение имеет переход от колонизации к бактериемии. В многоцентровом проспективном исследовании *M Giannella и соавт.* [13] были сопоставлены 143 случая CRKP-инфекции кровотока и 572 колонизированных пациента без последующей документированной инфекции. Независимыми факторами бактериемии оказались пребывание в ОРИТ — OR 1,65 (95% ДИ 1,05–2,59; $p=0,03$), инвазивное вмешательство на органах брюшной полости — OR 1,87 (95% ДИ 1,16–3,04; $p=0,01$), химио- или лучевая терапия — OR 3,07 (95% ДИ 1,78–5,29; $p<0,0001$) и число дополнительных колонизированных локусов — OR 3,37 на каждый локус (95% ДИ 2,56–4,43; $p<0,0001$). Эффект наиболее выражен в подгруппе пациентов с колонизацией нескольких анатомических областей, что позволяет рассматривать распространённость носительства по организму как более информативный предиктор, чем сам факт положительного ректального мазка [13–15].

Наблюдается устойчивая статистически значимая связь между длительностью и интенсивностью лечения в ОРИТ и вероятностью выделения CRKP. *SPanda и соавт.* [16] выявили, что

продолжительность пребывания в отделении и длительность инвазивной вентиляции являлись независимыми факторами CRKP-инфекции. В проспективном исследовании *K Mantzaris и соавт.* [17] длительность применения колистина до первого выделения карбапенеморезистентной *K. pneumoniae* увеличивала вероятность события на каждый дополнительный день терапии — OR 1,156 (95% ДИ 1,010–1,312; $p=0,025$). В турецкой когорте *SA Büyüktuna и соавт.* [18] предшествующее применение колистина было связано с CRKP с OR 19,108 (95% ДИ 2,027–180,133; $p=0,010$), а аминогликозидов — с OR 12,189 (95% ДИ 1,256–118,334; $p=0,031$). Широкие доверительные интервалы в последнем исследовании указывают на статистическую нестабильность оценок, при этом направление ассоциаций соответствует общей концепции селекционного давления. В ретроспективной китайской когорте *J Chen и соавт.* [19], включавшей 2056 пациентов с *K. pneumoniae*, с развитием CRKP ассоциировались мужской пол, госпитализация в ОРИТ и монотерапия карбапенемами, пенициллинами или цефалоспоридами первого поколения. Карбапенемы, фторхинолоны и комбинации бета-лактамов с ингибиторами β -лактамаз были связаны с повышенным 30-дневным риском выделения CRKP ($\chi^2=33,670$; $p<0,001$). Вместе с тем зависимость от дозы оказалась нелинейной: риск снижался по мере увеличения суммарной дозы ингибиторозащищённых β -лактамов, тогда как для фторхинолонов выраженной дозозависимости не обнаружено [19]. Этот результат не следует трактовать как доказательство защитного действия высоких доз, поскольку обратная связь может отражать особенности выбора препарата, длительности наблюдения и исходного риска пациентов.

Между тем отдельные работы показывают противоречивые результаты относительно роли предшествующей антибактериальной терапии. *Е. Г. Антонова и соавт.* [20] не обнаружили связи между карбапенеморезистентностью *K. pneumoniae* и предшествующей терапией, тогда как *J Chen и соавт.* [19], *K Mantzaris и соавт.* [17] и *BA Büyüktuna соавт.* [18] выявили ассоциации с конкретными классами препаратов. Вероятными источниками расхождений являются различия в дизайне, локальной структуре карбапенемаз, размерах выборок, определении периода лекарственной экспозиции и возможности учёта тяжести состояния. Поэтому антибиотик-ассоциированный риск целесообразно оценивать не как универсальный эффект класса, а в контексте локальной эпидемиологии и индивидуальной истории лечения.

Клинические исходы и экономическое бремя.

Карбапенеморезистентность последовательно ассоциируется с повышением летальности. В метаанализе *L Xu и соавт.* [21] объединённая смертность при CRKP-инфекциях составляла 42,14%

против 21,16% при инфекциях, вызванных карбапенемо-чувствительной *K. pneumoniae*. Наиболее неблагоприятные показатели отмечались при инфекции кровотока — 54,30%, а среди пациентов ОРИТ смертность достигала 48,9%. В более крупном метаанализе *D Li и соавт.* [22], включавшем 157 исследований и 37 915 пациентов с бактериемией, отношение шансов смерти при CRKP по сравнению с не-CRKP составляло 3,22 для 7-дневной, 5,66 для 14-дневной, 3,87 для 28- или 30-дневной и 4,05 для внутрибольничной летальности. Согласованное направление ассоциации при разных временных исходах подтверждает связь CRKP с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем её величина может частично отражать исходную тяжесть состояния, длительность госпитализации до выделения возбудителя, задержку назначения активной терапии и различия в возможности контроля источника инфекции. Поэтому карбапенеморезистентность следует рассматривать как клинически значимый маркер высокого риска, но не как единственную доказанную причину избыточной летальности.

Исследования непосредственно в ОРИТ дают сопоставимые результаты. В работе *S Panda и соавт.* [16] смертность составила 44% при CRKP и 23% при карбапенемо-чувствительной *K. pneumoniae* ($p < 0,01$), то есть была выше приблизительно в 1,9 раза. *SA Biiyiktuna и соавт.* [18] зарегистрировали 28-дневную летальность 71,9% против 37,5%, а наличие CRKP являлось независимым фактором смерти — OR 5,146 (95% ДИ 1,839–14,398; $p = 0,002$). В проспективном исследовании *K Mantzarlis и соавт.* [17] пациенты с CRKP дольше находились в ОРИТ, нуждались в более продолжительной вентиляции и седации и имели более высокую смертность ($p < 0,05$) [17]. Неблагоприятные исходы у пациентов с CRKP, вероятно, формируются под влиянием нескольких факторов. Помимо ограниченного выбора активных препаратов, значение имеют исходная тяжесть состояния, продолжительность инвазивной поддержки и задержка назначения адекватной терапии. Имеющиеся наблюдательные данные не позволяют полностью разделить вклад этих компонентов.

Экономическое бремя формируется за счёт увеличения продолжительности госпитализации, стоимости лекарственной и нелекарственной помощи. В многоцентровом исследовании *X Zhen и соавт.* [23] CRKP по сравнению с карбапенемо-чувствительной *K. pneumoniae* была ассоциирована с дополнительными расходами в размере 14 252 долларов США и увеличением продолжительности госпитализации на 13,2 дня (для обеих конечных точек $p < 0,0001$). *W Huang и соавт.* [24] обнаружили, что медиана общих расходов составляла 22 962 доллара при CRKP и 11 755 долларов при чувствительных изолятах ($p < 0,05$), а медиана

продолжительности пребывания — 31 и 19 дней соответственно ($p < 0,05$). Даже после сопоставления по продолжительности госпитализации избыточные расходы сохранялись, что указывает на влияние более сложной терапии, интенсивности наблюдения и дополнительных лечебных вмешательств. У выживших пациентов с CRKP-пневмонией различия в расходах были особенно выражены: 21 890 против 11 698 долларов за всю госпитализацию и 9773 против 5298 долларов после развития инфекции ($p < 0,05$). При этом 57,8% избыточных затрат приходилось на лекарственные средства, не относящиеся к антибиотикам, и нелекарственные лечебные технологии [24]. Следовательно, экономическое бремя не сводится к стоимости резервного антибиотика: оно отражает длительную органный поддержку, осложнения, диагностические процедуры и общий рост ресурсоёмкости лечения [23, 24].

Молекулярные механизмы резистентности к карбапенемам

Карбапенемазы: классификация и распространённость. Основным механизмом клинически значимой карбапенеморезистентности *K. pneumoniae* остаётся продукция карбапенемаз. Согласно обзорам [5, 7, 12] наиболее значимые ферменты относятся к трём молекулярным классам Ambler: классу А — KPC и реже GES, классу В — металло- β -лактамазы NDM, VIM и IMP, классу D — OXA-48-подобные оксациллиназы. Эти группы различаются строением активного центра, спектром гидролиза и чувствительностью к ингибиторам, поэтому молекулярный тип карбапенемазы имеет не только эпидемиологическое, но и непосредственное терапевтическое значение. Карбапенемаза сама по себе не всегда полностью объясняет наблюдаемый фенотип. *L Chen и соавт.* [5] указывают, что устойчивость может формироваться вследствие продукции фермента, снижения проницаемости наружной мембраны, повышения активности эффлюксных систем или сочетания ESBL/AmpC с нарушением экспрессии поринов. В исследовании [4] у 11,3% карбапенемо-резистентных изолятов не были обнаружены гены KPC, OXA-48, NDM, VIM или IMP, что предполагает участие неохваченных тест-системой ферментов либо неферментативных механизмов. Поэтому фенотипическая карбапенеморезистентность и выявление конкретного гена не являются взаимозаменяемыми понятиями.

Сериновые карбапенемазы: KPC и OXA-48-подобные ферменты. KPC относится к сериновым карбапенемазам класса А и обеспечивает снижение чувствительности практически ко всем бета-лактамам препаратами. Глобальное распростра-

нение КРС в значительной степени связано с экспансией CG258 и прежде всего ST258. По данным [9], общий предок ST258 сформировался приблизительно в 1995 г. и, вероятно, приобрёл *bla_KPC* до начала международного распространения. *L. Chen и соавт.* [5] отмечают, что ST258 обеспечивал более 77% вспышек КРС-продуцирующей *K. pneumoniae* в США и около 90% КРС-КР-инфекций в Израиле. Вместе с тем данные из Сингапура показывают, что *bla_KPC-2* может эффективно распространяться и вне CG258: в исследовании [25] более 99% генов были связаны с нетипичным для Tn4401 элементом NTE_KPC_ в разнообразных не-ST258 линиях. OXA-48-подобные карбапенемазы класса D отличаются сравнительно слабой гидролитической активностью в отношении карбапенемов и могут не вызывать выраженного повышения минимальной подавляющей концентрации без дополнительных механизмов. *JDD Pitout и соавт.* [27] подчёркивают, что высокий уровень устойчивости у продуцентов OXA-48 часто требует сопутствующей продукции ESBL и/или нарушения пориновой проницаемости. Именно поэтому OXA-48-продуцирующие штаммы могут оставаться трудными для фенотипического выявления, особенно если сохраняют чувствительность к отдельным карбапенемам и цефалоспорином [26, 27].

Региональная структура OXA-48-подобных ферментов неоднородна. По данным *G Peirano и JDD Pitout* [28], OXA-48 эндемична на Ближнем Востоке, в Северной Африке, Испании, Франции и Бельгии; OXA-181 — в странах Африки к югу от Сахары и на Индийском субконтиненте, тогда как OXA-232 всё чаще выявляется на Индийском субконтиненте. В геномном анализе [29] среди 11 429 качественных геномов *K. pneumoniae* 4386 содержали варианты *bla_OXA*; наиболее распространёнными были *bla_OXA-1* — 51,5%, *bla_OXA-9* — 17,3%, *bla_OXA-48* — 14,3% и *bla_OXA-232* — 8,6% [29]. Следует учитывать, что OXA-1 и OXA-9 не эквивалентны карбапенемазам OXA-48-подобной группы, при этом их высокая частота отражает масштаб накопления оксациллиназ в геномах *K. pneumoniae*. Российские данные подтверждают доминирование OXA-48. В работе [4] среди изолятов с одним выявленным геном преобладали OXA-48 — 19,1% и КРС — 13,4%. *И. Е. Новикова и др.* [11] обнаружили OXA-48 у 53% детских изолятов, а О.А. Крыжановская и др. [10] — у 89% карбапенем-нечувствительных штаммов из педиатрических ОРИТ. Расхождения в частоте отражают разные популяции, периоды наблюдения и критерии отбора, но общая эпидемиологическая закономерность сохраняется.

Металло-β-лактамазы NDM, VIM и IMP. Металло-β-лактамазы класса В используют ионы цинка в активном центре и гидролизуют боль-

шинство β-лактамов, за исключением монобактамов. Их важное клиническое отличие заключается в отсутствии ингибирования авибактамом, ваборбактамом и релебактамом. *D Yahav и соавт.* [30] отмечают, что цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам и имипенем/релебактам не обладают собственной активностью в отношении MBL-продуцирующих *Enterobacterales*. Поэтому выявление NDM, VIM или IMP непосредственно меняет логику выбора терапии, смещая её в сторону азтреонам-содержащих комбинаций или других препаратов с сохранённой активностью [3, 30]. В исследовании [4] изолированная продукция NDM встречалась в 5,7% случаев, тогда как изолированные VIM и IMP не выявлялись. При этом у 34% штаммов металло-β-лактамазы сочетались с сериновыми карбапенемазами. *Е. Г. Антонова и др.* [20] также наблюдали совместное присутствие сериновых и металло-β-лактамаз, а в 24,7% случаев — сочетание двух сериновых ферментов OXA-48 и КРС. Подобная копродукция создаёт фенотип экстремально широкой устойчивости и исключает упрощённый выбор терапии на основании одного наиболее распространённого в регионе фермента. Эпидемиологическая опасность сочетания MBL с OXA-48 продемонстрирована во вспышке, описанной в работе [31]. В двух смежных отделениях критической помощи были выявлены десять пациентов, колонизированных или инфицированных *K. pneumoniae* ST147, одновременно продуцировавшей NDM-1 и OXA-48. Геномное типирование подтвердило клональную передачу, а сопоставление с ранее выделенными итальянскими изолятами указало на региональное распространение линии. Описанная вспышка демонстрирует возможность устойчивой циркуляции клона, одновременно несущего несколько карбапенемаз. Единичное эпидемиологическое расследование не позволяет оценить частоту такого сценария в других стационарах [8, 31].

Сочетание карбапенемаз с β-лактамазами расширенного спектра и AmpC. Сочетание ESBL или AmpC с карбапенемазами расширяет спектр устойчивости и может повышать уровни минимальных подавляющих концентраций. Во время вспышки ST11, исследованной *WSui и соавт.* [32], все 26 изолятов одновременно содержали *bla_KPC-2*, *bla_CTX-M-15* и *bla_SHV-1*. В московских педиатрических ОРИТ OXA-48 почти всегда сочеталась с CTX-M и/или TEM [10]. Подобные комбинации обеспечивают устойчивость не только к карбапенемам, но и к большинству цефалоспоринов, ограничивая применимость фенотипических ориентиров и повышая вероятность множественной лекарственной устойчивости. Даже в отсутствие карбапенемазы сочетание ESBL/AmpC с нарушением проницаемости может формировать карбапенеморезистентный фенотип. *Y Su и со-*

авт. [33] установили, что все исследованные некарбапенемазопродуцирующие изоляты с нечувствительностью к эртапенему содержали ESBL и/или AmpC, а у большинства одновременно выявлялись мутации или делеции *ompK35/ompK36* и снижение либо отсутствие соответствующих пориновых белков [33]. А Аgyekum и соавт. [34] также показали, что снижение чувствительности *K. pneumoniae* к эртапенему ассоциировалось с отсутствием *OmpK36* или мутациями *ompK36* на фоне переносимых β -лактамаз. Таким образом, один и тот же фенотип может возникать через разные молекулярные траектории, что ограничивает возможность прогнозирования генотипа только по результатам стандартной антибиотикограммы.

Неферментативные механизмы: потеря поринов и эффлюксные системы. Порины *OmpK35* и *OmpK36* обеспечивают проникновение β -лактамов через наружную мембрану *K. pneumoniae*. Их потеря или структурная модификация снижает внутриклеточное поступление карбапенемов и усиливает действие ферментативных механизмов. D Landman и соавт. [35] показали, что КРС-продуцирующие изоляты, сохраняющие экспрессию *OmpK36*, имели более низкие МПК карбапенемов и вследствие этого могли ошибочно интерпретироваться как чувствительные; независимо от экспрессии *OmpK36* все такие штаммы оставались устойчивыми к эртапенему. Следовательно, пориновый профиль влияет не только на уровень резистентности, но и на вероятность лабораторного обнаружения КРС. P Ma и соавт. [36] описали штамм без известных классических карбапенемаз, у которого высокий уровень экспрессии нового варианта *bla_OXA-663* в сочетании с дефицитом *OmpK36* обеспечивал выраженную карбапенеморезистентность. В работе Y Su и соавт. [33] к продукции ESBL/AmpC и потере *OmpK35/OmpK36* присоединялась гиперэкспрессия эффлюксных систем, что дополнительно способствовало нечувствительности к эртапенему. Эти наблюдения показывают, что неферментативные механизмы редко действуют изолированно; чаще они повышают уровень устойчивости, создаваемый β -лактамазами. Клиническая интерпретация подобных комбинаций затруднена. В рутинной практике выявление ESBL или AmpC без оценки поринов и эффлюкса не позволяет полностью объяснить карбапенеморезистентность, тогда как стандартное секвенирование панели известных карбапенемаз может дать отрицательный результат. Синтез имеющихся данных позволяет заключить, что полноценная характеристика сложных фенотипов требует объединения определения МПК, выявления β -лактамаз, анализа *ompK35/ompK36* и, в отдельных случаях, оценки экспрессии эффлюксных систем [4, 33, 36].

Гетерорезистентность и её клиническое значение. Гетерорезистентность представляет собой сосуществование в одной бактериальной по-

пуляции преобладающей чувствительной фракции и малочисленной устойчивой субпопуляции. I Koşer и соавт. [37] обнаружили меропенемовую гетерорезистентность у 18,1% фенотипически чувствительных изолятов *K. pneumoniae*; среди подтверждённых гетерорезистентных *Enterobacterales* чаще всего выявлялись OXA-48 и NDM-1. Такая структура популяции создаёт риск того, что стандартное тестирование будет отражать свойства доминирующей чувствительной фракции, тогда как под действием препарата устойчивые клетки получают селективное преимущество. В работе [38] авторы показали низкую воспроизводимость измерения МПК у 18 VIM-1-продуцирующих изолятов одного эпидемического клона. Для имипенема доля совпадения автоматизированной системы с референсной микродиффузией составляла 45%, а Etest — 33%; частота очень серьёзных ошибок достигала соответственно 33 и 28%. Для меропенема частота очень серьёзных ошибок составляла 25% при использовании автоматизированной системы и 75% при Etest. Гетерорезистентность была подтверждена анализом популяционного профиля, за исключением изолята с полной утратой *OmpK36* и однородно высоким уровнем устойчивости. Механистические данные связывают отбор резистентной субпопуляции с адаптивным стрессовым ответом и изменением пориновой проницаемости. S Adams-Sapper и соавт. [39] установили, что после воздействия бактерицидной концентрации имипенема у КРС-продуцирующих штаммов формировались устойчивые субпопуляции с последовательными транскрипционными изменениями; у одного штамма потеря *OmpK36* была обратимой, тогда как у другого вставка IS1 в *ompK36* приводила к необратимому дефекту порина [39]. В эксперименте [40] имипенем не обеспечивал выживание мышей, инфицированных гетерорезистентными ESBL/AmpC-продуцирующими штаммами, а доля устойчивой субпопуляции возрастала уже через 24 часа лечения. Экспрессия *ompK36* в устойчивых субпопуляциях снижалась до 0,09–0,50 от исходного уровня.

Гетерорезистентность распространяется и на новые ингибиторозащищённые β -лактамы. Была выявлена гетерорезистентность к цефтазидиму/авибактаму у 12,4% формально чувствительных CRKP; 97,1% этих штаммов продуцировали КРС-2, а 64,7% относились к ST11. Устойчивые субпопуляции характеризовались повышенной экспрессией *bla_KPC* в 47,1% и увеличением числа копий гена в 35,3% случаев. Повышение концентрации авибактама до 8–16 мг/л либо сочетание препарата с тигециклином подавляло формирование гетерорезистентности *in vitro* ($p < 0,05$), при этом переносимость и эффективность подобных стратегий в клинике требуют отдельного изучения [41]. Результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограни-

ченного числа клинических исследований, отсутствия стандартизированного рутинного теста и преобладания экспериментальных моделей.

Молекулярная эпидемиология и клональная структура

Клональные группы высокого риска: CG258, ST11, ST307 и ST147. Эпидемический потенциал CRKP определяется способностью отдельных линий сочетать устойчивость, приспособленность к госпитальной среде и перенос мобильных генетических элементов. CG258 и входящая в неё ST258 представляют наиболее изученный пример. *JR Bowers и соавт.* [9] при анализе 167 изолятов из 20 стран показали высокую клональность ST258 на протяжении примерно двух десятилетий, несмотря на разнообразие аксессуарных элементов и капсульных локусов. Успех линии связывают с ранним приобретением *bla*_{KPC}, изменениями *OmpK35/OmpK37* и последующей международной экспансией [5, 42]. В Азии центральную роль часто играет ST11. Все 26 изолятов во вспышке, описанной в работе [32], принадлежали ST11 и одновременно несли *bla*_{KPC-2}, *bla*_{CTX-M-15} и *bla*_{SHV-1}. В другой вспышке *C Chen и соавт.* [42] девять изолятов из восьми пациентов ОРИТ также относились к ST11, при этом геномный анализ разделил их на две клады, происходившие от двух индексных пациентов [42]. В работе *Q Zhu и соавт.* [43] ST11 и капсульный тип KL64 являлись ведущими вариантами при CRKP-инфекциях кровотока, а KPC-2 — наиболее распространённой карбапенемазой. Это показывает, что внутри одной MLST-линии могут одновременно циркулировать несколько генетически различимых цепей передачи.

ST307 представляет другую быстро распространяющуюся линию, способную приобретать как гены резистентности, так и факторы вирулентности. *SE Heiden и соавт.* [44] описали три крупные плазмиды с NDM-1, CTX-M-15 и OXA-48, которые ST307, вероятно, передавала другим линиям *K. pneumoniae* и даже *Enterobacter cloacae* в условиях стационара. «Мозаичная» плазида одновременно содержала детерминанты лекарственной устойчивости и признаки, связанные с гипервирулентностью, что подчёркивает риск конвергенции двух ранее относительно отдельных патотипов [44, 45]. ST147 также приобрела международное значение. *G Peirano и JDD Pitout* [28] относят ST147 наряду с ST14, ST15 и ST307 к высокорисковым линиям, способствующим вертикальному распространению OXA-48-подобных ферментов. Во вспышке, описанной в работе [31] ST147, ко-продуцировавшая NDM-1 и OXA-48, распространилась между соседними отделениями критической помощи, несмотря на введение изоляционных мероприятий. Этот пример показы-

вает, что риск определяется не только одной карбапенемазой, но и способностью клона поддерживать сложный набор генов устойчивости при сохранении трансмиссивности. Российские данные расширяют перечень эпидемически успешных линий. В педиатрической выборке Новиковой и соавт. преобладали ST395 — 26%, ST2975 — 19%, ST198 — 12% и ST307 — 11% [11]. *ER Shaidullina и соавт.* [46] при анализе 297 международных геномов ST395 подтвердили существование нескольких крупных клад и охарактеризовали эту линию как формирующийся клон высокого риска. Следовательно, клональная структура CRKP динамична, а доминирующая линия зависит от региона, периода наблюдения и типа стационара.

Плазмидная локализация генов резистентности и горизонтальный перенос. Горизонтальный перенос позволяет одному и тому же гену карбапенемазы распространяться между неродственными клонами и видами. *S Navon-Venezia и соавт.* [2] рассматривают плазмиды, транспозоны и другие мобильные элементы как основу «мобилома» *K. pneumoniae*, обеспечивающего передачу генов устойчивости дочерним клеткам и другим грамотрицательным бактериям. Авторы [28] связывают глобальную экспансию OXA-48-подобных ферментов с сочетанием вертикального распространения высокорисковых клонов и горизонтального переноса посредством IncL-, IncX3- и ColE2-подобных плазмид. Исследование [44] демонстрирует, что горизонтальный перенос может происходить непосредственно внутри клинической экосистемы: плазмиды ST307 с NDM-1, CTX-M-15 или OXA-48 обнаруживались у других ST и у другого вида *Enterobacteriales*. Во вспышке, описанной *C Chen и соавт.* [42] структура плазмид и профиль генов устойчивости соответствовали разделению изолятов ST11 на две клады, что позволило уточнить происхождение и маршруты передачи. Следовательно, анализ только хромосомных SNP без плазмидного контекста может быть недостаточен для реконструкции госпитальной вспышки.

Гены вирулентности также могут включаться в горизонтальный перенос. *В.А. Агеевец и соавт.* [45] отмечают, что классические плазмиды гипервирулентности типа pLVPK и pK2044 первоначально были преимущественно неконъюгативными и распространялись вместе с клоном, при этом последующая мобилизация их детерминант расширила перечень генетических линий, способных сочетать гипервирулентность и множественную устойчивость. *SE Heiden и соавт.* [44] обнаружили плазмиду с признаками одновременно резистентного и вирулентного профиля у ST307 [44]. Такое сближение резистента и вирулома создаёт риск появления штаммов, одновременно трудно поддающихся терапии и способных вызывать тяжёлые инвазивные инфекции.

Эволюция генетических платформ: от Tn4401 к сложным интегронам. Классической платформой bla_KPC_ считается транспозон Tn4401, между тем современные данные указывают на растущее разнообразие генетических контекстов. В обзоре [47] Tn4401 и не-Tn4401-элементы описаны как основные мобильные платформы bla_KPC_, тогда как bla_NDM_ часто ассоциировался с ISAbal25; эти структуры локализовались на плаزمидах различных групп несовместимости, включая L/M, A/C и FII. Их распространение происходило одновременно через клональную экспансию, перенос плазмид и транспозицию. *S Octavia* и соавт. [25] показали, что в сингапурской популяции bla_KPC-2_ более чем в 99% геномов был связан не с Tn4401, а с NTE_KPC_, причём изоляты не принадлежали традиционной CG258. Эти данные свидетельствуют, что эпидемиология KPC не может быть сведена к единственной связке «ST258-Tn4401». По мере накопления рекомбинаций, инсерционных последовательностей и интегронных структур формируются новые платформы, способные распространяться в иных клональных и плазмидных фонах [5, 25, 47]. Для металло-β-лактамаз особенно характерна связь с интегронами, обеспечивающими совместное включение нескольких кассет устойчивости. *LS Tzouveleki* и соавт. [47] описывают плазмидные и интегронные контексты VIM и IMP, тогда как NDM часто распространяется в связи с ISAbal25 и разнообразными плазмидными репликонами [7, 47]. Эволюция от относительно стабильных транспозонных платформ к сложным мозаичным структурам увеличивает вероятность одновременного переноса карбапенемаз, ESBL, аминогликозид-модифицирующих ферментов и других детерминант множественной устойчивости.

Диагностические подходы к выявлению карбапенемаз

Фенотипические методы: CIM, mCIM и eCIM.

Карбапенем-инактивирующий метод основан на определении гидролиза антибиотика исследуемым изолятом. В работе [48] разработали CIM как доступный фенотипический тест, позволяющий приблизительно за восемь часов выявлять активность KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP и ряда карбапенемаз неферментирующих бактерий. Преимущество метода заключается в способности обнаруживать сам факт гидролиза независимо от нуклеотидной последовательности гена, что потенциально позволяет выявлять новые или редкие ферменты. Модифицированный вариант mCIM повысил воспроизводимость и диагностическую чувствительность. В работе *VM Pierce* и соавт. [26] чувствительность составила 99% (95% ДИ 93–100%), специфичность — 100% (95% ДИ

82–100%). В межлабораторном исследовании средняя чувствительность девяти лабораторий составляла 97%, а специфичность — 99%; результат получали менее чем за 24 ч. В работе [49] автор отмечает, что замена воды триптиказо-соевым бульоном и увеличение инкубации диска повысили чувствительность с 82 до 93%.

eCIM дополняет mCIM добавлением ЭДТА, ингибирующей металло-β-лактамазы. Лабораторное обследование должно использоваться для последовательного решения нескольких задач. Первичное определение МПК или категорий чувствительности необходимо для выбора потенциально эффективных препаратов. Фенотипические тесты mCIM и eCIM позволяют подтвердить карбапенемазную активность и ориентировочно разграничить сериновые и металло-β-лактамазы, но не устанавливают конкретный ген и могут быть ограничены при копродукции ферментов. Иммунохроматографические и молекулярные методы обеспечивают более быстрое типирование распространённых карбапенемаз, тогда как WGS преимущественно используется для анализа клональной связи, плазмидного контекста и расследования вспышек. Выбор алгоритма должен соответствовать клинической задаче и действующим лабораторным стандартам [50]. В практической интерпретации увеличение зоны задержки роста вокруг диска в eCIM не менее чем на 5 мм по сравнению с mCIM указывает на продукцию MBL [51]. Ограничение подхода состоит в том, что он определяет функциональный класс фермента, но не конкретный ген, а результат может зависеть от уровня экспрессии и сочетания нескольких карбапенемаз. Фенотипические тесты сохраняют значение для лабораторий с ограниченными ресурсами, но обладают известными слабостями. Модифицированный тест Ходжа может давать ложноположительные результаты при сочетании AmpC с нарушением поринов и ложноотрицательные результаты при NDM; Carba NP менее чувствителен к слабым OXA-48-подобным ферментам [26]. Поэтому при высокой клинической вероятности карбапенемазы отрицательный фенотипический результат не всегда исключает её присутствие, особенно при низкой экспрессии или гетерорезистентности [26, 38].

Молекулярно-генетические методы: ПЦР, секвенирование и гибридизационные панели. ПЦР в режиме реального времени обеспечивает быстрое выявление наиболее распространённых генов и позволяет непосредственно связать диагностический результат с выбором препарата. В исследовании [4] применялись панели для KPC, OXA-48, NDM, VIM и IMP, что позволило обнаружить как изолированные ферменты, так и их сочетания. *И. Е. Новикова* и соавт. [51] показали, что рутинная ПЦР-детекция надёжно выявляла

OXA-48, NDM и их комбинации; OXA-48 была основной детерминантой у 63% исследованных изолятов *K. pneumoniae*, NDM — у 13%, а сочетание двух групп — у 16%. Молекулярный скрининг носительства отличается высокой скоростью, но не всегда совпадает с культуральным подтверждением. *BS Orena и соавт.* [15] исследовали 2861 ректальный мазок, взятый в течение 12–24 ч после поступления в отделения высокого риска. Гены карбапенемазы были выявлены методом мультиплексной ПЦР в 118 образцах, то есть примерно в 4%, тогда как культура подтвердила результат в 89 случаях — 75,4%. Общая доля расхождений достигала 25%, а для VIM — 60%. Причинами могут быть низкая концентрация жизнеспособных бактерий, присутствие гена у нецелевого вида, остаточная ДНК либо различия аналитической чувствительности. ПЦР ограничена перечнем мишеней тест-системы и не раскрывает геномный контекст. WGS, напротив, позволяет одновременно определить клональную принадлежность, резистом, вирулом, структуру плазмид и генетическую близость изолятов. *W Sui и соавт.* [32] посредством WGS отделили один независимый случай от общей вспышки ST11 и реконструировали две цепочки передачи [32]. *C Chen и соавт.* [42] показали, что одна предполагаемая вспышка фактически состояла из двух клад, связанных с различными индексными пациентами. Во вспышке ST147 сочетание быстрого папороте-типирования и последующего WGS обеспечило подтверждение клонального распространения в реальном времени [31].

Иммунохроматографические и протеомные методы. Иммунохроматографические тесты обеспечивают быстрое определение семейства карбапенемазы и особенно полезны при положительной гемокультуре. *J Takissian и соавт.* [52] показали, что NG-Test Carba 5 выявлял KPC, NDM, VIM, IMP и OXA-48-подобные ферменты менее чем за 30 мин. с чувствительностью 97,7% (95% ДИ 92,8–99,4%) и специфичностью 96,1% (95% ДИ 88,1–99,0%). Чувствительность составляла 100% для KPC, IMP и OXA-48-подобных ферментов, 95,5% для NDM и 90% для VIM. В многоцентровой оценке [54] положительное и отрицательное согласие NG-Test Carba 5 с составным референсным методом достигало 100% на кровяном и MacConkey-агаре; при сравнении разных питательных сред положительное согласие составляло 98,9–100%, отрицательное — 95,2–100%. *L Giordano и соавт.* [54] предложили упрощённое прямое исследование положительных гемокультур без многоэтапного центрифугирования, объединив идентификацию *K. pneumoniae* методом MALDI-TOF и немедленное выполнение NG-Test Carba 5. Такой алгоритм сокращает время между сигналом гемокультуры и получением информации, необходимой для целевой терапии. MALDI-TOF может

применяться не только для видовой идентификации, но и для аналитического выявления гидролиза карбапенемов либо кластеризации сходных спектров. *Д. А. Попов* [49] относит MALDI-TOF-масс-спектрометрию к аналитическим методам обнаружения карбапенемазной активности. *З. В. Григорьевская и др.* [55] использовали MALDI Biotyper и алгоритмы кластеризации масс-спектров при расследовании российской вспышки MDR-*K. pneumoniae*. Сравнительные данные о диагностической точности MALDI-TOF для типоспецифического выявления карбапенемазы остаются ограниченными и зависят от применяемого аналитического протокола. Поэтому его характеристики нельзя напрямую сопоставлять с mCIM или иммунохроматографическими тестами без учёта дизайна валидационного исследования.

Клиническое значение и терапевтические стратегии

Ограничения существующих схем антимикробной терапии. Исторически терапия CRKP основывалась на полимиксинах, тигециклине, аминогликозидах, фосфомицине и различных карбапенем-содержащих комбинациях. Эти схемы характеризуются токсичностью, неопределённой фармакокинетикой в критических состояниях и риском дополнительной резистентности. В исследовании *Е. Г. Антоновой и др.* [20] 49,6% карбапенемоустойчивых изолятов были резистентны к колистину; МПК₅₀ тигециклина составляла 2 мкг/мл, а МПК₉₀ — 16 мкг/мл [20]. Крыжановская и соавт. также обнаружили нечувствительность к тигециклину у 25% карбапенем-нечувствительных штаммов и устойчивость более 90% изолятов к цiproфлоксацину и фосфомицину [10]. Высокая летальность при старых схемах отражена в метаанализе *CY Effah и соавт.* [56] среди 2841 пациента с карбапенемазопродуцирующей *K. pneumoniae* объединённая смертность составляла 32,2% (95% ДИ 26,23–38,87%; $I^2 = 89\%$). Клинический успех достигался в 67,6%, микробиологический — в 74,9%, эти оценки основывались на значительно меньшем числе пациентов и сопровождались межисследовательской неоднородностью [57]. Высокое I^2 для летальности показывает, что результат зависел от тяжести заболевания, локализации инфекции, типа карбапенемазы и состава применявшихся схем.

Новые ингибиторы β -лактамаз и их место в терапии. Спектр новых препаратов определяется типом фермента. *D Yahav и соавт.* [30] указывают, что цефтазидим/авибактам активен против KPC, AmpC, ESBL и части OXA-48-подобных карбапенемаз, меропенем/ваборбактам против KPC, ESBL и AmpC, имипенем/релебактам против KPC и AmpC. Выбор β -лактамной терапии должен

основываться на установленном или наиболее вероятном типе карбапенемазы. При КРС-продуцирующих *Enterobacterales* предпочтение отдают меропенему/ваборбактаму, цефтазидиму/авибактаму или имипенему/циластатину/релебактаму при подтверждённой чувствительности. При ОХА-48-подобных ферментах наибольшую клиническую обоснованность имеет цефтазидим/авибактам; ваборбактам и релебактам не обеспечивают надёжного ингибирования ОХА-48-подобных ферментов. При NDM, VIM и IMP терапевтическими вариантами являются сочетание цефтазидима/авибактама с азтреонамом, азтреонам/авибактам при его доступности либо цефидерокол при подтверждённой чувствительности. Конкретный выбор должен учитывать локализацию инфекции, контроль источника, функцию почек, фармакокинетические изменения у критически больного пациента и локальную доступность препаратов [30]. Следовательно, быстрый типоспецифический диагноз является условием рационального применения новых комбинаций. Наблюдательные данные свидетельствуют о преимуществе цефтазидима/авибактама перед колистином. В исследовании *D van Duin и соавт.* [57] скорректированная 30-дневная внутрибольничная летальность составляла 9% при первоначальном назначении цефтазидима/авибактама и 32% при колистине; абсолютная разница достигала 23% (95% ДИ 9–35%; $p=0,001$). Вероятность более благоприятного клинического состояния на 30-й день при применении цефтазидима/авибактама составляла 64% (95% ДИ 57–71%). Хотя использовалась коррекция методом обратной вероятности лечения, полностью исключить остаточное смешение в наблюдательном исследовании невозможно. В крупной многоцентровой когорте *M Tumbarello и соавт.* [58] 577 пациентов с КРС-КР получали цефтазидим/авибактам в монотерапии либо в комбинации. Общая 30-дневная летальность составила 25%, при этом различий между монотерапией и комбинацией не выявлено — 26,1 против 25,0% ($p=0,79$). Неблагоприятный исход был связан с септическим шоком, нейтропенией, INCREMENT ≥ 8 и инфекцией нижних дыхательных путей, тогда как продлённая инфузия ассоциировалась со снижением смертности ($p=0,006$). Это наблюдение подчёркивает значение не только выбора молекулы, но и оптимизации режима введения.

Рандомизированное исследование TANGO II продемонстрировало преимущества меропенема/ваборбактама перед наилучшей доступной терапией. Клиническое излечение в конце лечения достигалось у 65,6% против 33,3% пациентов ($p=0,03$), а при контрольном визите — у 59,4% против 26,7% ($p=0,02$). 28-дневная летальность составляла соответственно 15,6 и 33,3%, а почечные нежелательные явления — 4 и 24%. Композитная

конечная точка клинической неудачи или нефротоксичности также была благоприятнее при меропенеме/ваборбактаме — 31,3 против 80,0% ($p<0,001$) [60]. В RESTORE-IMI 1 имипенем/релебактам сравнивали с колистином и имипенемом. Общий благоприятный ответ составил 71 и 70%, при этом клинический ответ на 28-й день — 71 и 40%, а смертность — 10 и 30% соответственно. Наиболее отчётливое различие касалось нефротоксичности: 10% при имипенеме/релебактаме против 56% при колистин-содержащей схеме ($p=0,002$) [61]. Вместе с тем в модифицированную популяцию вошёл только 31 пациент, а *Klebsiella* составляла 16% исходных патогенов, поэтому видоспецифическая точность оценки ограничена. Рекомендации IDSA, представленные *PD Tamma и соавт.* [3], предлагают выбирать препарат на основании идентифицированного механизма резистентности и результатов определения чувствительности. Между тем документ ориентирован преимущественно на эпидемиологию и доступность препаратов в США, подготовлен на основании комплексного, но не обязательно систематического обзора и не использует методологию GRADE. Его положения следует адаптировать к региональной структуре ОХА-48, NDM и копродуцирующих штаммов, особенно характерной для российских стационаров.

Комбинированная терапия: доказательная база и противоречия. Метаанализ *CYEffah и соавт.* [56] показал снижение смертности при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией — OR 0,55 (95% ДИ 0,35–0,87; CY0,01). Несмотря на это преимущество тройной схемы перед двойной не достигало статистической значимости — OR 0,50 (95% ДИ 0,21–1,22; CY0,13). Значительная неоднородность исследований, преобладание ретроспективных серий и вариабельность состава комбинаций ограничивают возможность распространить этот вывод на современные препараты. Результаты *M Tumbarello и соавт.* [58] противоречат универсальной концепции обязательной комбинации: при лечении КРС-КР цефтазидимом/авибактамом добавление другого активного препарата не снижало 30-дневную летальность. *D Van Duin и соавт.* [57] также показали преимущества самого цефтазидима/авибактама перед колистином, хотя большинство пациентов обеих групп получали дополнительные средства. Вероятно, польза комбинаций, отмеченная в более ранних работах, в значительной мере отражала недостаточную эффективность полимиксинов, тигециклина и аминогликозидов в монотерапии, а не универсальное биологическое преимущество многокомпонентной схемы. Эффект наиболее выражен в подгруппе пациентов, у которых новый β -лактам/ингибитор применялся вместо колистин-содержащей терапии и соответствовал вы-

явленному типу сериновой карбапенемазы [58, 60, 61]. Для MBL-продуцентов эти результаты неприменимы, поскольку авибактам, ваборбактам и релебактам не ингибируют NDM, VIM и IMP [30]. Вопрос о необходимости добавления второго препарата должен решаться с учётом локализации инфекции, тяжести состояния, МПК, вероятности гетерорезистентности и доступности активной монотерапии.

Инфекционный контроль и профилактика распространения в ОРИТ

Скрининг носительства и изоляционно-ограничительные мероприятия. Кишечник является основным резервуаром госпитальных Enterobacterales, а выявление носительства позволяет своевременно вводить контактные меры. *JR Zahar и соавт.* [14] отмечают, что активный культуральный скрининг и изоляция носителей широко рекомендуются для ОРИТ с эндемичным распространением ESBL-продуцентов или текущими вспышками. Цель такой стратегии заключается в предотвращении передачи как самих штаммов, так и ESBL-кодирующих плазмид. Вместе с тем авторы подчёркивают ограниченную положительную прогностическую ценность скрининга для последующей инфекции и спорную дополнительную пользу контактных мер в отделениях с высоким соблюдением стандартной гигиены и отсутствием вспышки [14]. Данные работы [15] поддерживают применение молекулярного скрининга при поступлении в отделения высокого риска, но одновременно показывают расхождение между ПЦР и культурой. Положительный генетический результат позволяет быстро начать меры предосторожности, тогда как культура подтверждает наличие жизнеспособного микроорганизма и предоставляет изолят для определения чувствительности и типирования. Наиболее рациональным представляется комбинированный алгоритм, в котором скорость ПЦР дополняется эпидемиологической и клинической информацией культурального исследования [15, 42].

Пространственная организация ОРИТ может влиять на передачу. *X Chi и соавт.* [61] наблюдали длительно госпитализированного носителя CRKP, размещённого в отдельной малой палате. Несмотря на 65 случаев CRKP-инфекций и семь вспышечных эпизодов в отделении, изоляты этого пациента не участвовали в межпациентной передаче на протяжении пяти лет. Авторы связывают результат с сочетанием физического разделения и стандартных мер контроля. Наблюдательный характер исследования не позволяет отделить эффект планировки от других вмешательств, при этом данные поддерживают использование одноместных или

малых палат для длительных носителей. Исследования вспышек показывают, что наибольший эффект достигается при одновременном введении нескольких мер. Во время вспышки, описанной *R Li и соавт.* [62], применялись когортное наблюдение пациентов и персонала, контактные меры, ежедневная обработка хлоргексидином, трёхкратная дезинфекция окружающей среды, аудит гигиены рук и еженедельный ректальный скрининг. Из 42 случаев 36 были выявлены по клиническим образцам, шесть — посредством активного надзора; два завозных случая в последующие три месяца были обнаружены при поступлении и не привели к вторичной передаче. Вспышка ST147, описанная *V Capitan и соавт.* [31], продемонстрировала ограничения стандартных вмешательств. Несмотря на быстрое когортное наблюдение, усиленную уборку и обследование контактов, штамм распространился между отделениями, что авторы связали с задержкой изоляции, перемещением пациентов и трудностями соблюдения контактных мер в ОРИТ. Только сочетание усиленного скрининга, строгих противоэпидемических мероприятий и оперативного геномного типирования позволило подтвердить границы кластера и локализовать передачу [31, 32, 64].

Деколонизация и управление антимикробной терапией. Доказательная база специфической деколонизации носителей CRKP остаётся недостаточной. Опубликованные исследования не позволяют подтвердить устойчивое устранение кишечного носительства или снижение частоты последующей инвазивной инфекции. Более того, множественность анатомических локусов колонизации, показанная *M Giannella и соавт.* [13], и способность *K. pneumoniae* к длительному кишечному носительству затрудняют устойчивое устранение микроорганизма [13, 64]. Приоритетом остаётся предотвращение перехода от носительства к инвазивной инфекции и ограничение передачи другим пациентам. Управление антимикробной терапией является важной частью профилактики. *J Chen et al.* [19] показали связь между рядом антибиотических экспозиций и 30-дневным риском CRKP, а *K Mantzarlis и соавт.* [17] — дозозависимую ассоциацию длительности применения колистина с первым эпизодом CRKP [17, 19]. *R Li и соавт.* [62] включили антимикробный stewardship в комплекс мер, позволивших локализовать вспышку в условиях пандемической перегрузки. Эти результаты поддерживают локальный аудит назначения карбапенемов, полимиксинов и фторхинолонов, регулярный пересмотр эмпирической терапии и сокращение необоснованной продолжительности лечения. Stewardship должен опираться на локальный молекулярный профиль. В отделениях с преобладанием ОХА-48 или КРС раннее выявление фермента позволяет использовать

цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам либо имипенем/релебактам и избегать токсичных полимиксинов. При высокой частоте NDM или сочетания NDM/OXA-48 такой подход недостаточен [4, 12, 30]. Поэтому программы рационального применения антибиотиков и лабораторный надзор должны функционировать как единая система.

Обсуждение

Основной вывод обзора состоит в том, что CRKP нельзя рассматривать как единый клинико-микробиологический фенотип. Одинаковая категория устойчивости может формироваться вследствие продукции различных карбапенемаз, сочетания β -лактамаз с пориновыми нарушениями или гетерорезистентности; эти механизмы различаются по эпидемиологическому потенциалу и спектру активных препаратов. Поэтому клинически значим не только результат антибиотикограммы, но и своевременное определение механизма устойчивости. Для пациента ОРИТ ключевым остаётся разграничение колонизации и инфекции. Положительный скрининговый тест определяет необходимость противэпидемических мер, но сам по себе не является показанием к антибактериальной терапии. При подтверждённой инвазивной инфекции скорость получения типоспецифического результата может влиять на время начала активной терапии и отказ от нефротоксичных резервных схем. На уровне отделения оптимальная стратегия должна объединять клиническую микробиологию, молекулярную эпидемиологию и antimicrobial stewardship. Изолированное внедрение быстрого теста без оперативного изменения терапии или усиление контактных мер без анализа маршрутов передачи вряд ли обеспечит устойчивый эффект. Исследования различаются критериями инфекции и колонизации, видами исследуемого материала, порогом чувствительности, периодами наблюдения и практикой активного скрининга. Метаанализ *XClin и соавт.* выявил выраженные региональные различия, а локальные исследования демонстрируют резкие колебания даже между отделениями одного стационара [4, 6, 64]. Требуются унифицированные протоколы, позволяющие отдельно оценивать носительство при поступлении, внутрибольничное приобретение и клинически реализованную инфекцию. Недостаточно изучено клиническое значение сложных сочетаний карбапенемаз. В ряде российских исследований значительная доля изолятов одновременно содержала сериновые и металло- β -лактамазы, при этом большая часть терапевтических исследований посвящена КРС-продуцентам [4, 20, 60]. Непосредственный перенос результатов исследований цефтазидима/авибактама или ме-

ропенема/ваборбактама на NDM/OXA-48-копродуцирующие штаммы невозможен.

Гетерорезистентность остаётся недооценённым феноменом. Популяционный анализ считается референсным методом, но трудоёмок и не адаптирован к рутинной работе. Автоматизированные системы, Etest и стандартные МПК могут пропускать устойчивые субпопуляции, особенно у VIM- и КРС-продуцентов [37–39]. Не установлены единые пороговые значения, оптимальные алгоритмы скрининга и клинические критерии, при которых выявление гетерорезистентности должно изменять терапию. Доказательства эффективности новых препаратов также имеют ограничения. TANGO II и RESTORE-IMI 1 включали небольшое число пациентов с подтверждённой CRE-инфекцией, а часть возбудителей не относилась к *K. pneumoniae* [60, 61]. Крупные данные по цефтазидиму/авибактаму преимущественно наблюдательные [59, 60]. Сравнительные испытания для OXA-48-, NDM-, VIM- и комбинированных механизмов остаются редкими. Экономические исследования в основном выполнены в Китае и основаны на ретроспективных данных [23, 24]. Недостаточно информации о затратах в европейских и российских ОРИТ, стоимости активного скрининга, геномного надзора, изоляции и предотвращённых вспышек. Отсутствуют и надёжные данные о клинической и экономической эффективности деколонизационных вмешательств.

Приоритетным направлением является создание проспективных многоцентровых систем геномного надзора, объединяющих клинические данные, результаты скрининга, профили чувствительности, WGS и информацию о перемещении пациентов. Работы [31, 32, 42] показывают, что интеграция эпидемиологических и геномных данных позволяет различать независимые заносы, клональную передачу и плазмидное распространение, которые невозможно надёжно реконструировать только стандартным типированием. Терапевтические исследования следует стратифицировать по типу карбапенемазы, клону, локализации инфекции и наличию гетерорезистентности. Важны прямые сравнения новых препаратов между собой, а не только с токсичными историческими схемами. Необходимо отдельно оценить длительные инфузии, оптимизацию дозы при критических состояниях, проникновение в лёгочную ткань и риск селекции устойчивых субпопуляций [41, 59, 61]. Для диагностики перспективно объединение быстрого иммунохроматографического определения фермента с мультиплексной ПЦР и последующим WGS выбранных изолятов. Такой каскад способен обеспечить раннее назначение препарата, оперативные меры инфекционного контроля и детальную реконструкцию вспышки [15, 31, 56]. Отдельной задачей

является разработка быстрого и воспроизводимого теста на гетерорезистентность, применимого непосредственно в клинической лаборатории. Исследования инфекционного контроля должны использовать кластерно-рандомизированные или квазиэкспериментальные дизайны. Требуется определить, в каких эпидемиологических условиях активный скрининг и контактная изоляция дают преимущество сверх стандартных мер, какова оптимальная частота повторного обследования и когда пациент может считаться свободным от носительства [14, 15, 62]. Необходимо также изучить влияние пространственной архитектуры ОРИТ, кадровой нагрузки и перемещения пациентов между подразделениями.

Часть публикаций посвящена *Enterobacterales* в целом, а не исключительно *K. pneumoniae*, поэтому видоспецифические выводы формулировались только в тех случаях, когда это допускали представленные данные. В ряде исследований колонизация и инфекция анализировались совместно, а определения CRKP основывались на различных лабораторных стандартах. Российские данные включали как взрослые, так и педиатрические ОРИТ, что ограничивает прямое объединение показателей. Метааналитические оценки характеризовались значительной статистической неоднородностью, а терапевтические исследования различались по локализации инфекции, тяжести состояния и набору сопутствующих препаратов [6, 21, 57]. Некоторые разделы доказательной базы представлены неравномерно. Наиболее детальные сведения имеются по KPC, OXA-48, CG258/ST258 и ST11, тогда как данные о VIM, IMP, эффлоксных системах, деколонизации и экономике инфекционного контроля ограничены. Поэтому отсутствие убедительного эффекта в этих областях не следует интерпретировать как доказательство отсутствия клинической значимости.

Заключение

Карбапенеморезистентная *Klebsiella pneumoniae* является причиной инфекционных осложнений у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что связано с высокими показателями трансмиссивности данного вида возбудителей, длительным носительством и способностью к накоплению различных генетических детерминант устойчивости. Наиболее значимыми механизмами резистентности является синтез карбапенемаз KPC, OXA-48-подобных ферментов и металло-β-лактамаз NDM, VIM и IMP, нередко сочетающаяся с ESBL/AmpC, утратой поринов OmpK35/OmpK36, активацией эффлоксных систем и гетерорезистентностью. Распространение CRKP в ОРИТ поддерживается клонами CG258/ST258, ST11, ST307 и ST147, а также горизонтальным пе-

реносом плазмид и транспозонов. Инфекции, вызванные CRKP, ассоциированы с ростом уровня летальности, сроков госпитализации и, как следствие, экономических затрат. Эффективное ведение таких пациентов основано на быстром определении типа карбапенемаз и выбора терапии с учётом конкретного механизма резистентности. Новые ингибиторозащищённые β-лактамы позволяют улучшить результаты лечения инфекций, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз, но между тем не позволяют решить проблему наличия металло-β-лактамаз. Наиболее обоснован комплексный подход, сочетающий скрининг в группах высокого риска, контактные меры, локальный микробиологический или геномный надзор и antimicrobial stewardship. Состав мероприятий следует адаптировать к уровню эндемичности, структуре отделения и доступным ресурсам.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Алексенко Е. С. — концептуализация, написание первоначального варианта рукописи, администрирование проекта; Братченко Е. П. — методология, проведение исследования, курация данных; Введенская А. В. — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; Данков М. В. — формальный анализ, валидация данных, визуализация; Качарова Н. А. — методология, курация данных, рецензирование и редактирование рукописи; Кириленко А. В. — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; Лабазанов Д. Р. — формальный анализ, курация данных, визуализация; Месропян В. Р. — концептуализация, методология, научное руководство; Мистюкова М. В. — проведение исследования, курация данных, рецензирование и редактирование рукописи; Пасечная А. Н. — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; Поздняков А. В. — формальный анализ, валидация данных, визуализация; Позднякова М. Д. — методология, научное руководство, рецензирование и редактирование рукописи; Поленова Е. А. — проведение исследования, предоставление ресурсов, курация данных; Пронь М. А. — написание первоначального варианта рукописи, рецензирование и редактирование, администрирование проекта; Сбродова В. Е. — формальный анализ, валидация данных, визуализация; Сивакова Я. А. —

проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; *Таштанов Р. А.* — методология, курация данных, формальный анализ; *Хатунцева А. П.* — проведение исследования, валидация данных, рецензирование и редактирование рукописи; *Черных С. А.* — предоставление ресурсов, визуализация, написание первоначального варианта рукописи; *Ягодкин Р. Е.* — концептуализация, научное руководство, рецензирование и редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части исследования.

Additional information

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. **Funding.** The study was performed without external funding.

Authors' contributions. The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.

Aleksenko E. S. — conceptualization, writing — original draft, project administration; *Bratchenko E. P.* — methodology, investigation, data curation; *Vvedenskaya A. V.* — investigation, resources, writing —

original draft; *Dankov M. V.* — formal analysis, validation, visualization; *Kacharova N. A.* — methodology, data curation, writing — review and editing; *Kirilenko A. V.* — investigation, resources, writing — original draft; *Labazanov D. R.* — formal analysis, data curation, visualization; *Mesropyan V. R.* — conceptualization, methodology, supervision; *Mistyukova M. V.* — investigation, data curation, writing — review and editing; *Pasechnaya A. N.* — investigation, resources, writing — original draft; *Pozdnyakov A. V.* — formal analysis, validation, visualization; *Pozdnyukova M. D.* — methodology, supervision, writing — review and editing; *Polenova E. A.* — investigation, resources, data curation; *Pron M. A.* — writing — original draft, writing — review and editing, project administration; *Sbrodova V. E.* — formal analysis, validation, visualization; *Sivakova Ya. A.* — investigation, resources, writing — original draft; *Tashtanov R. A.* — methodology, data curation, formal analysis; *Khatuntseva A. P.* — investigation, validation, writing — review and editing; *Chernykh S. A.* — resources, visualization, writing — original draft; *Yagodkin R. E.* — conceptualization, supervision, writing — review and editing.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the study are appropriately investigated and resolved.

Литература/References

1. *Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *Antibiotics* (Basel). 2023; 12 (2): 234. doi: 10.3390/antibiotics12020234.
2. *Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A.* *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41 (3): 252–275. doi: 10.1093/femsre/fux013.
3. *Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA.* Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024; ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403.
4. *Черненко Т.В., Борисова Л.А., Воробьева Т.Ю., Годков М.А., Шабанов А.К.* Карбапенемазы, продуцируемые полирезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, выделенными от пациентов реанимационного профиля. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024; 13 (1): 22–28. [*Chernenkaya TV, Borisova LA, Vorobieva TYu, Godkov MA, Shabanov AK.* Carbapenemases produced by multidrug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive care patients. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024; 13 (1): 22–28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-1-22-28>.
5. *Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol*. 2014; 22 (12): 686–696. doi: 10.1016/j.tim.2014.09.003.
6. *Lin XC, Li CL, Zhang SY, Yang XF, Jiang M.* The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2024; 11 (2): ofad649. doi: 10.1093/ofid/ofad649.
7. *Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL.* Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25 (4): 682–707. doi: 10.1128/CMR.05035-11.
8. *David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, et al.* Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol*. 2019; 4 (11): 1919–1929. doi: 10.1038/s41564-019-0492-8.
9. *Bowers JR, Kitchel B, Driebe EM, MacCannell DR, Roe C, Lemmer D, et al.* Genomic analysis of the emergence and rapid global dissemination of the clonal group 258 *Klebsiella pneumoniae* pandemic. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133727. doi: 10.1371/journal.pone.0133727.
10. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М., Тенаев Р.Ф., Карасева О.В., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Устойчивость к антибиотикам и молекулярные механизмы резистентности у карбапенем-нечувствительных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в педиатрических ОРИТ г. Москвы. Антибиотики и химиотер. 2016; 61 (7–8): 22–26. [*Kryzhanovskaya OA, Lazareva AV, Alyabyeva NM, Tepaev RF, Karaseva OV, Chebotar IV, Mayansky NA.* Antibiotic resistance and its molecular mechanisms in carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* isolated in pediatric ICUs in Moscow. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2016; 61 (7–8): 22–26. (In Russ.)].
11. *Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.* Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023; 100 (4): 321–332. [*Novikova IE, Sadeeva ZZ, Alyabyeva NM, Samoylova EA, Karaseva OV, Yanyushkina OG, Lazareva AV.* Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children in intensive care and surgical units. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023; 100 (4): 321–332. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-373>.
12. *Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О.* Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (5–6): 41–69. [*Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO.* Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales: epidemiology, clinical significance, and possibilities for antibiotic therapy optimization. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2020; 65 (5–6): 41–69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69>.

13. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, V Del Bono, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 (12): 1357–1362. doi: 10.1111/1469-0691.12747.
14. Zahar JR, Blot S, Nordmann P, Martischang R, Timsit J-F, Harbarth S, Barbier F. Screening for intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in critically ill patients: expected benefits and evidence-based controversies. Clin Infect Dis. 2019; 68 (12): 2125–2130. doi: 10.1093/cid/ciy864.
15. Orena BS, Liporace MF, Teri A, et al. Active surveillance of patients colonized with CRE: a single-center study based on a combined molecular/culture protocol. Antibiotics (Basel). 2024; 13 (11): 1053. doi: 10.3390/antibiotics13111053.
16. Panda S, Dash A, Chhotray P, Nayak B, Mouli TC, Mishra SB. Risk factors and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care unit: a retrospective observational study in a tertiary care hospital in Eastern India. Int J Crit Illn Inj Sci. 2022; 12 (4): 217–221. doi: 10.4103/ijciis.ijciis_34_22.
17. Mantzaris K, Makris D, Manoulakas E, Karvouniaris M, Zakynthinos E. Risk factors for the first episode of *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems infection in critically ill patients: a prospective study. Biomed Res Int. 2013;2013:850547. DOI: 10.1155/2013/850547.
18. Büyüktuna SA, Hasbek M, Çelik C, Ünlüsavuran M, Avci O, Baltacı S, et al. *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit: risk factors related to carbapenem resistance and patient mortality. Mikrobiyol Bul. 2020; 54 (3): 378–391. doi: 10.5578/mb.69679.
19. Chen J, Xiang Q, Wu JY, Huang X-B, Wang C, Wei D-Q, Lu Y. Different effects of antibiotics on *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* resistance induced by antibiotics: a retrospective study from China. Microb Drug Resist. 2022; 28 (6): 660–669. doi: 10.1089/mdr.2021.0326.
20. Антонова Е.Г., Жильцов И.В., Стахович И.И. Антибактериальная терапия госпитальных инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022; 21 (3): 69–76. [Antonova EG, Zhiltsov IV, Stakhovich II. Antibacterial therapy of hospital infections caused by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* strains. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2022; 21 (3): 69–76. (In Russ.).] doi: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.69.
21. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017; 16 (1): 18. doi: 10.1186/s12941-017-0191-3.
22. Li D, Huang X, Rao H, Yu H, Long S, Li Y, Zhang J. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2023; 13: 1157010. doi: 10.3389/fcimb.2023.1157010.
23. Zhen X, Stålsby Lundborg C, Sun X, Gu S, Dong H. Clinical and economic burden of carbapenem-resistant infection or colonization caused by *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*: a multicenter study in China. Antibiotics (Basel). 2020; 9 (8): 514. doi: 10.3390/antibiotics9080514.
24. Huang W, Qiao F, Zhang Y, Huang J, Deng Y, Li J, Zong Z. In-hospital medical costs of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis. 2018; 67 (Suppl_2): S225–S230. doi: 10.1093/cid/ciy642.
25. Octavia S, Kalisvar M, Venkatachalam I, Ng OT, Xu W, Sridatta PSR, et al. *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella quasipneumoniae* define the population structure of blaKPC-2 *Klebsiella*: a 5-year retrospective genomic study in Singapore. J Antimicrob Chemother. 2019; 74 (11): 3205–3210. doi: 10.1093/jac/dkz332.
26. Pierce VM, Simmer PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, et al. Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection of carbapenemase production among Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2017; 55 (8): 2321–2333. doi: 10.1128/JCM.00193-17.
27. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. Clin Microbiol Rev. 2019; 33 (1): e00102-19. doi: 10.1128/CMR.00102-19.
28. Peirano G, Pitout JDD. Rapidly spreading Enterobacteriales with OXA-48-like carbapenemases. J Clin Microbiol. 2025; 63 (2): e01515-24. doi: 10.1128/JCM.01515-24.
29. Meng L, Liu Z, Liu C, Li C, Shen H, Cao X. The distribution characteristics of global blaOXA-carrying *Klebsiella pneumoniae*. BMC Infect Dis. 2023; 23 (1): 182. doi: 10.1186/s12879-023-08156-5.
30. Yahav D, Giske CG, Grammatinice A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Rev. 2020; 34 (1): e00115-20. doi: 10.1128/CMR.00115-20.
31. Capitani V, Ceparano M, Rosso A, Antonelli G, Augurusa M, Baccolini V, et al.; Outbreak Investigation Collaborating Group. Hospital outbreak sustained by *Klebsiella pneumoniae* sequence type 147 co-producing NDM-1 and OXA-48, Rome, Italy, February to March 2025: molecular tracing and control measures. Euro Surveill. 2026; 31 (10): 2500457. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2026.31.10.2500457.
32. Sui W, Zhou H, Du P, Wang L, Qin T, Wang M, et al. Whole genome sequence revealed the fine transmission map of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates within a nosocomial outbreak. Antimicrob Resist Infect Control. 2018; 7: 70. doi: 10.1186/s13756-018-0363-8.
33. Su Y, Zou G, Huang X, et al. Molecular characterization and resistance mechanisms of ertapenem-non-susceptible carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates co-harboring ESBLs or AmpC enzymes with porin loss or efflux pump overexpression. J Bacteriol. 2025; 207 (7): e00148-25. doi: 10.1128/JB.00148-25.
34. Agyekum A, Fajardo-Lubián A, Ai X, Ginn An, Zong Z, Guo X, et al. Predictability of phenotype in relation to common β -lactam resistance mechanisms in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2016; 54 (5): 1243–1250. doi: 10.1128/JCM.02153-15.
35. Landman D, Bratu S, Quale J. Contribution of *OmpK36* to carbapenem susceptibility in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Med Microbiol. 2009; 58 (Pt 10): 1303–1308. doi: 10.1099/jmm.0.012575-0.
36. Ma P, Laibinis HH, Ernst CM, Hung DT. Carbapenem resistance caused by high-level expression of OXA-663 β -lactamase in an *OmpK36*-deficient *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62 (11): e01281-18. doi: 10.1128/AAC.01281-18.
37. Koçer Y, Erinmez M, Zer Y. Genetic evaluation of heteroresistance among carbapenem-susceptible clinical isolates of Enterobacteriales. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2024; 2024: 5014876. doi: 10.1155/2024/5014876.
38. Tato M, Morosini M, García L, Alberti S, Coque MT, Cantón R. Carbapenem heteroresistance in VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging to the same clone: consequences for routine susceptibility testing. J Clin Microbiol. 2010; 48 (11): 4089–4093. doi: 10.1128/JCM.01130-10.
39. Adams-Sapper S, Gayoso A, Riley LW. Stress-adaptive responses associated with high-level carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Pathog. 2018; 2018: 3028290. doi: 10.1155/2018/3028290.
40. Xiong Y, Han Y, Zhao Z, Gao W, Ma Y, Jiang S, et al. Impact of carbapenem heteroresistance among multidrug-resistant ESBL/AmpC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates on antibiotic treatment in experimentally infected mice. Infect Drug Resist. 2021; 14: 5639–5650. doi: 10.2147/IDR.S340652.
41. Li Y, Chen X, Guo Y, et al. Overexpression of KPC contributes to ceftazidime-avibactam heteroresistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2024; 14: 1450530. doi: 10.3389/fcimb.2024.1450530.
42. Chen C, Zhang Y, Yu SL, Zhou Y, Yang S-Y, Jin J-L, et al. Tracking carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in an intensive care unit by whole genome sequencing. Front Cell Infect Microbiol. 2019; 9: 281. doi: 10.3389/fcimb.2019.00281.
43. Zhu Q, Xu J, Chen X, Ren Y, Zhao L. Risk factors and molecular epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2023; 106 (3): 115955. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115955.
44. Heiden SE, Hübner NO, Bohnert JA, et al. A *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak clone from Germany demonstrates features of extensive drug resistance, hypermucoviscosity, and enhanced iron acquisition. Genome Med. 2020; 12 (1): 113. doi: 10.1186/s13073-020-00814-6.
45. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция и иммунитет. 2022; 12 (3): 450–460. doi: https://doi.org/10.15789/2220-7619-COM-1825. [Ageevets VA, Ageevets IV, Sidorenko SV. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. Russian Journal of Infection and Immunity. 2022; 12 (3): 450–460. (In Russ.).] doi: https://doi.org/10.15789/2220-7619-COM-1825.
46. Shaidullina ER, Schwabe M, Rohde T, Shapovalova VV, Dyachkova MS, Matsvay AD, et al. Genomic analysis of the international high-risk clonal lineage *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395. Genome Med. 2023; 15 (1): 9. doi: 10.1186/s13073-023-01159-6.
47. Reyes JA, Melano R, Cárdenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American Enterobacteriales. Braz J Infect Dis. 2020; 24 (3): 231–238. doi: 10.1016/j.bjid.2020.03.002.
48. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. 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.
49. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 125–133. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>. [Popov DA. Comparative review of the modern methods for carbapenemases detection. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21 (2): 125–133. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>.
 50. Sfeir MM, Hayden JA, Fauntleroy KA, Mazur C, Johnson JK, Simmer PJ, et al. EDTA-modified carbapenem inactivation method: a phenotypic method for detecting metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2019; 57 (5): e01757-18. doi: 10.1128/JCM.01757-18.
 51. Новикова И.Е., Садеева З.З., Шакирзянова Р.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Карасева О.В. и др. Использование полимеразной цепной реакции для детекции генов резистентности у граммотрицательных бактерий в рутинной практике педиатрического стационара. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (3): 180–185. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-180-185>. [Novikova IE, Sadeeva ZZ, Shakirzyanova RA, Alyabeva NM, Lazareva AV, Karaseva OV, et al. The using of the polymerase chain reaction for the detection of resistance genes in gram-negative bacteria in routine practice in a pediatric hospital. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2022; 67 (3): 180–185. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-180-185>.
 52. Takissian J, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. NG-Test Carba 5 for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacterales from positive blood cultures. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63 (5): e00011-19. doi: 10.1128/AAC.00011-19.
 53. Jenkins S, Ledeboer NA, Westblade LF, Burnham CA, Faron ML, Bergman Y, et al. Evaluation of NG-Test Carba 5 for rapid phenotypic detection and differentiation of five common carbapenemase families: results of a multicenter clinical evaluation. J Clin Microbiol. 2020; 58 (7): e00344-20. doi: 10.1128/JCM.00344-20.
 54. Giordano L, Fiori B, D'Inzeo T, Parisi F, Menchinetti M, De Angelis G, et al. Simplified testing method for direct detection of carbapenemase-producing organisms from positive blood cultures using the NG-Test Carba 5 assay. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63 (7): e00550-19. doi: 10.1128/AAC.00550-19.
 55. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (MDR) штаммами *K. pneumoniae*. Сибирский онкологический журнал. 2014; 2 (62): 5–8. [Grigoryevskaya ZV, Petukhova IN, Dmitrieva NV. Outbreak of hospital-acquired infection caused by multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae*. Siberian Journal of Oncology. 2014; (2): 5–8. (In Russ).]
 56. Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Liu S, Nuamah E, Sun T, et al. Evaluation of the therapeutic outcomes of antibiotic regimen against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2021; 12: 597907. doi: 10.3389/fphar.2021.597907.
 57. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter S, Perez F, et al.; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2018; 66 (2): 163–171. doi: 10.1093/cid/cix783.
 58. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. Clin Infect Dis. 2021; 73 (9): 1664–1676. doi: 10.1093/cid/ciab176.
 59. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. Infect Dis Ther. 2018; 7 (4): 439–455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
 60. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam versus colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. Clin Infect Dis. 2020; 70 (9): 1799–1808. doi: 10.1093/cid/ciz530.
 61. Chi X, Meng X, Xiong L, Chen T, Zhou Y, Ji J, et al. Small wards in the ICU: a favorable measure for controlling the transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Intensive Care Med. 2022; 48 (11): 1573–1581. doi: 10.1007/s00134-022-06881-0.
 62. Li R, Zhang Z, Wang Z, Qian K. Containment of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit during the COVID-19 pandemic. Front Public Health. 2025; 13: 1557068. doi: 10.3389/fpubh.2025.1557068.
 63. Lam MMC, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. Nat Commun. 2021; 12 (1): 4188. doi: 10.1038/s41467-021-24448-3.
 64. Ma Z, Mo L, Li C, Hu J, Zheng W, Zeng S, et al. Epidemiology and genomic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit from 2021 to 2024. BMC Microbiol. 2025; 25 (1): 774. doi: 10.1186/s12866-025-04497-0.

Поступила / Received 29.06.2026

Принята в печать / Accepted 15.07.2026

Информация об авторах

Алексенко Екатерина Сергеевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-0981-3966

Братченко Екатерина Петровна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-4410-5792

Введенская Александра Витальевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-0350-8143

Данков Максим Валерьевич — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерст-

About the authors

Ekaterina S. Aleksenko — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-0981-3966

Ekaterina P. Bratchenko — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-4410-5792

Alexandra V. Vvedenskaya — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-0350-8143

Maksim V. Dankov — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-5828-5123

ва здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-5828-5123

Качарова Надежда Аиштовна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-7194-0286

Кириленко Аlesia Валерьевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-8531-1499

Лабазанов Даниил Русланович — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-9816-3820

Месропян Виктория Размиковна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-1349-9130

Мистюкова Мария Владимировна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-5100-3046

Пасечная Анастасия Николаевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-3314-6140

Поздняков Александр Витальевич — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-4374-1354

Позднякова Марина Дмитриевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-4989-0644

Поленова Екатерина Анатольевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-9167-2498.

Пронь Мария Александровна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерст-

Nadezhda A. Kacharova — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-7194-0286

Alesya V. Kirilenko — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-8531-1499.

Daniil R. Labazanov — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-9816-3820

Viktoria R. Mesropyan — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-1349-9130

Maria V. Mistyukova — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-5100-3046

Anastasia N. Pasechnaya — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-3314-6140

Alexander V. Pozdnyakov — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-4374-1354

Marina D. Pozdnyakova — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-4989-0644

Ekaterina A. Polenova — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-9167-2498

Maria A. Pron — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-1702-5076

ва здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-1702-5076

Сбродова Валерия Евгеньевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-5730-8901

Сивакова Яна Александровна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-4997-2981

Таштанов Равшан Ахмадович — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-6195-3384

Хатунцева Анастасия Павловна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-0925-1335

Черных Софья Алексеевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-6528-2993

Ягодкин Родион Евгеньевич — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-8072-0264

Valeria E. Sbrodova — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-5730-8901

Yana A. Sivakova — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-4997-2981

Ravshan A. Tashtanov — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-6195-3384

Anastasia P. Khatuntseva — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-0925-1335

Sofya A. Chernykh — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-6528-2993

Rodion E. Yagodkin — resident, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-8072-0264