

Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных

*О. Ю. КУЦЕВАЛОВА¹, Д. А. РОЗЕНКО¹, Ю. Ю. КОЗЕЛЬ¹,
В. В. СЕМЯННИКОВ¹, Т. В. АУШЕВА¹, И. В. ПУСТОВАЯ¹, Е. А. МАРЫКОВ¹,
А. И. АЛАВЕРДЯН², Д. А. ГУСАК³, А. В. МИКУТИН⁴, Д. И. МИРОШНИЧЕНКО⁴,
А. Г. АНИСИМОВА⁴, Л. Г. БОРОНИНА⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Etiological Characteristics in Causative Agents of Infectious Complications in Cancer Patients

*OLGA YU. KUTSEVALOVA¹, DMITRI A. ROZENKO¹, YULIYA YU. KOZEL¹,
VASILY V. SEMYANNIKOV¹, TATIANA V. AUSHEVA¹, IRINA V. PUSTOVAYA¹,
EGOR A. MARYKOV¹, ARTEM I. ALAVERDYAN², DARYA A. GUSAK³,
ANDREY V. MIKUTIN⁴, DMITRI I. MIROSHNICHENKO⁴,
ANASTASIA G. ANISIMOVA⁴, LYUBOV G. BORONINA⁴

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ Helmholtz National Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russia

⁴ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

⁵ Ural State University, Yekaterinburg, Russia

Резюме

Актуальность. Риски развития инфекционных осложнений у онкологических больных являются наиболее частыми и тяжёлыми среди всех осложнений. Особую сложность придаёт развитие грибово-бактериальных инфекций. **Цель.** Дать этиологическую характеристику возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных. **Методы.** Исследование проводилось с января 2020 г. по декабрь (включительно) 2021 г. Было обследовано 3662 госпитализированных пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 1 года до 85 лет с клиническими проявлениями инфекционного процесса. Для уточнения этиологии инфекционного процесса и верификации возбудителя использовали традиционный микробиологический метод, для выявления продукции карбапенемаз и БЛРС — фенотипические методы и метод ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Наиболее подвержены инфекционным осложнениям органы дыхательной системы, кожа и мягкие ткани, а также система крови. В этиологии инфекционных осложнений ведущее место занимают грамотрицательные бактерии. Проведённое микробиологическое исследование позволило установить, что устойчивость к цефалоспорином и к карбапенемам у энтеробактерий реализуется с помощью различных механизмов резистентности. Наиболее важными и представляющими особую опасность являются β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы. Мониторинг позволил выявить рост карбапенемазопродуцирующих изолятов *Klebsiella pneumoniae* (34,9%), распространение карбапенемаз среди штаммов *Escherichia coli* (5,1%), рост распространения штаммов *Acinetobacter baumannii* с продукцией NDM-групп (32,6%). **Заключение.** Назначения антибактериальных препаратов должны основываться только на результатах микробиологической диагностики. Сложившаяся ситуация требует современных методов микробиологической диагностики: использование только актуальных (периодически обновляющихся) критериев определения чувствительности к антимикробным препаратам, внедрение фенотипических тестов, которые позволяют получить достоверную информацию без проведения молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: инфекционные осложнения; онкологические больные; грамотрицательные бактерии; антибиотикорезистентность

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. 14 линия, д. 63, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия.
E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 63, 14 liniya st., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, 344037 Russian Federation. E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

Для цитирования: Куцевалова О. Ю., Розенко Д. А., Козель Ю. Ю., Семянников В. В., Аушева Т. В., Пустовая И. В., Марыков Е. А., Алавердян А. И., Гусак Д. А., Микутин А. В., Мирошниченко Д. И., Анисимова А. Г., Боронина Л. Г. Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67: 5–6: 30–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38>.

Abstract

Background. Infectious complications are the most frequent and severe among all complications in cancer patients. The development of fungal-bacterial infections is particularly difficult. **The aim** was to develop an etiological description for the causative agents of infectious complications in oncological patients. **Materials and methods.** The study was conducted from January, 2020 to December (inclusive both dates), 2021. 3662 hospitalized patients (men and women) aged from 1 to 85 years with clinical manifestations of an infection were examined. The traditional microbiological method was used to clarify the etiology of the infectious process and to verify the pathogen. Phenotypic and real-time PCR methods were used for detection of carbapenemase and ESBL production. **Results.** The organs of the respiratory system, skin, soft tissues, and blood are most susceptible to infectious complications. In the etiology of infectious complications, the leading place is occupied by gram-negative bacteria. The conducted microbiological study made it possible to establish that resistance to cephalosporins and carbapenems in enterobacteria is realized through various resistance mechanisms. Extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases are particularly relevant and concerning. Monitoring revealed the growth of carbapenemase-producing isolates of *Klebsiella pneumoniae* (34.9%), the spread of carbapenemase among *Escherichia coli* strains (5.1%), the increase in the spread of *Acinetobacter baumannii* strains with the production of NDM groups (32.6%). **Conclusion.** Prescription of antibacterial drugs should be based only on the results of microbiological diagnostics. The current situation requires modern methods of microbiological diagnostics: the use of only up-to-date (periodically updated) criteria for determining sensitivity to antimicrobial drugs, as well as the introduction of phenotypic tests that provide reliable information without molecular genetic methods.

Keywords: infectious complications; cancer patients; gram-negative bacteria; antibiotic resistance

For citation: Kutsevalova O. Yu., Rozenko D. A., Kozel Yu. Yu., Semyannikov V. V., Ausheva T. V., Pustovaya I. V., Marykov E. A., Alaverdyan A. I., Gusak D. A., Mikutin A. V., Miroshnichenko D. I., Anisimova A. G., Boronina L. G. Etiological characteristics in causative agents of infectious complications in cancer patients. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 30–38. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38>.

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1] продолжительность жизни больных со злокачественными новообразованиями в течение последних лет значительно увеличилась. Это связано с достижениями и повышением эффективности хирургических операций, появились новые технологии в химио- и лучевой терапии. Но риск развития инфекционных осложнений у онкологических больных, по-прежнему, остаётся. Именно инфекционные осложнения остаются наиболее частыми и тяжёлыми среди всех осложнений, возникающих у онкологических больных в процессе лечения, и могут быть непосредственной причиной их смерти. Связано это с анемией, истощением, объёмом и длительностью оперативных вмешательств, обширной кровопотерей в ходе операции, опухолевой интоксикацией. Одним из факторов, предрасполагающим к более частому развитию инфекционных процессов у этой категории больных, может быть сама злокачественная опухоль. Особую сложность лечению инфекций у онкологических больных придаёт развитие грибово-бактериальных инфекций [2–8]. У данной группы больных лечение этих осложнений представляет особую сложность, так как для них характерно снижение иммунологического ответа, наличие серьёзных сопутствующих заболеваний, нарушение многих видов обмена. Так, хирургическое лечение, химио-

терапия и лучевая терапии негативно влияют на состояние естественных биологических барьеров, снижая устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или повышая патогенность сапрофитов, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках.

Инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями и, в частности, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в современной медицине представляют наиболее серьёзную проблему, оказывают существенное влияние на прогноз и исходы заболеваний, остаются нередкой причиной летальности больных в отделениях хирургического профиля, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9–12]. Согласно данным ВОЗ [13], наиболее серьёзную опасность, на сегодня, для больных представляют штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, различные представители порядка Enterobacterales (в частности *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) — устойчивые к карбапенемам, особенно продуценты карбапенемаз и бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что характерно для энтеробактерий. Именно эти бактерии на сегодня представляют наиболее серьёзную опасность для больных, так как обладают множественной лекарственной устойчивостью, особенно при таких жизнеугрожающих осложнениях, как инфекции кровотока и пневмония. Для их лечения требуется дорогостоящее медицинское оборудование, дорогостоящее медикаментозное лечение. Распростра-

нение среди энтеробактерий бета-лактамаз расширенного спектра привело к тому, что при лечении тяжёлых госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, цефалоспорины практически полностью утратили своё значение. Препаратами выбора при лечении тяжёлых инфекций стали карбапенемы. Полирезистентные бактерии получили возможность широкого распространения за пределы стационаров, тем самым вызывая тяжёлые внебольничные инфекции и затрудняя проведение своевременной этиотропной антибактериальной терапии [14–18].

В своё время, усовершенствование режимов химиотерапии у онкологических больных приводило к возникновению факторов риска развития инвазивного кандидоза; агранулоцитозу, нарушению целостности слизистых оболочек, длительному применению ЦВК, повторной антибактериальной терапии, длительному парентеральному питанию. При этом повышение интенсивности противоопухолевой терапии может сопровождаться повышением инфекционно-опосредованной летальности за счёт микозов.

Candida spp. являются возбудителями в 9–22% случаев всех внутрибольничных инфекций [19–22].

Таким образом, изменение структуры возбудителей инфекционных осложнений со всё возрастающей ролью грибковых патогенов, рост резистентности к антимикотическим препаратам выводят проблему микробиологической диагностики на новый уровень. Своевременная диагностика является ключом к обеспечению благоприятного исхода [23].

Цель исследования — дать этиологическую характеристику возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных.

Материал и методы

Исследование проводилось с января 2020 г. по декабрь (включительно) 2021 г. Было обследовано 3662 госпитализированных пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 1 года до 85 лет с клиническими проявлениями инфекционного процесса (пневмония, инфекции крови, нагноение хирургических ран, распад швов, перитонит).

Для уточнения этиологии инфекционного процесса и верификации возбудителя использовали традиционный микробиологический метод, который включал в себя микроскопическое исследование и посев на широкий спектр питательных сред, метод иммунно-ферментного анализа, клинико-лабораторные исследования.

Видовую идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом анализаторе VITEK2 (bioMérieux, Франция) и с помощью времяпролётной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия) в рамках договора о научном сотрудничестве с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Ре-

комендуемые значения Score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надёжной видовой идентификации.

Для изучения основных факторов резистентности (генетические детерминанты резистентности) проблемных возбудителей инфекционных осложнений у больных онкологического профиля были отобраны наиболее значимые грамотрицательные бактерии для создания коллекции антибиотикорезистентных штаммов (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *Paeruginosa*, *A.baumannii*).

Для интерпретации результатов определения чувствительности использовали рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)» Новая версия 2021-01 [24, 25]. Для контроля качества использовали штаммы: *E.coli* ATCC® 25922, *E.coli* ATCC® 35218 и *Paeruginosa* ATCC® 27853.

Выявление продукции БЛРС. Наличие БЛРС определяли у всех изолятов с МПК минимум одного из исследуемых оксимино-бета-лактамов (цефотаксим, цефтазидим, цефепим) > 1 мг/л на основании фенотипического метода оценки их синергизма с клавулановой кислотой. Заключение о продукции БЛРС делали в случае снижения МПК оксимино-бета-лактама в присутствии клавулановой кислоты в фиксированной концентрации 4 мг/л в 8 и более раз и по наличию или отсутствию синергизма между цефалоспорином III–IV поколения и клавулановой кислотой с помощью метода двойных дисков. Тестированию были подвержены все штаммы *K.pneumoniae* и *E.coli* [26].

Выявление карбапенемаз. Продукцию карбапенемаз определяли фенотипическим методом инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM). Наличие генов наиболее распространённых металло-бета-лактамаз (VIM, IMP и NDM групп) и сериновых карбапенемаз (групп KPC и OXA-48) у всех изолятов, имеющих значения МПК меропенема и эртапенема $> 0,125$ мг/л, определено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) и амплификатора Real-Time CFX (Bio-Rad Laboratories США). В качестве положительных контролей были использованы имеющиеся в коллекции лаборатории штаммы *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Paeruginosa*, продуцирующие известные карбапенемазы.

Критерием отбора изолятов для выявления продуцентов карбапенемаз служили: резистентность или сниженная чувствительность к одному или нескольким из карбапенемов (имипенему, меропенему, эртапенему). Продукцию карбапенемаз определяли для всех изолятов энтеробактерий с МПК меропенема $> 0,128$ мг/л фенотипическим методом инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [27, 28].

Выявление металло-бета-лактамаз. О продукции ферментов металло-β-лактамаз (МБЛ) делали заключение по наличию синергизма между диском с ЭДТА и хотя бы одним из бета-лактамовых антибиотиков (цефтазидимом, имипенемом и меропенемом) [29]. Тестированию на продукцию МБЛ были подвержены энтеробактерии с положительным CIM-тестом и *A.baumannii* и *Paeruginosa*, резистентные хотя бы к одному из карбапенемов (имипенему, меропенему). И далее, наличие наиболее распространённых генов приобретённых карбапенемаз определяли с помощью метода ПЦР в режиме реального времени на коммерческих наборах «АмплиСенс® MDR Acinetobacter-OXA-FL», «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия. Для контроля реакции использовали штаммы *K.pneumoniae* и *Paeruginosa* с ранее установленной продукцией карбапенемаз.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США). Для сравнения данных использованы критерии Хи-квадрат Пирсона.

Результаты исследования

Этиологическая характеристика инфекционных осложнений и возбудителей

В зависимости от локализации инфекционного процесса, наиболее частыми были воспалительные процессы кожи и мягких тканей — 1012 (27,6%) случаев и дыхательной системы — 1180 (32,2%), инфекции крови составили 772 (21,1%) случая. Практически с одинаковой частотой распределились воспалительные процессы брюшной полости — 380 (10,4%) и мочевых путей — 312 (8,5%) случаев. В единичных случаях нейроинфекция была отмечена у 6 (0,2%) пациентов (рис. 1).

В результате от 3662 пациентов с различными инфекционными осложнениями возбудитель был верифицирован у 3268 (89,2%). Из них, частота встречаемости в монокультуре составила 89,2% (2 914 пациентов), 10,8% (354 пациентов) — микстинфекция. Бактериальная микстинфекция составила 236 (66,7%). Как правило это были сочетания: *A.baumannii* + *E.faecium*; *K.pneumoniae* + *E.faecium*; *K.pneumoniae* + *Paeruginosa*; *A.baumannii* + *K.pneumoniae* и прочие. Бактериально-грибковые ассоциации составили 118 (33,3%) и состояли в следующих комбинациях: *A.baumannii* + *C.albicans*; *A.baumannii* + *C.albicans*; *K.pneumoniae* + *C.parapsilosis*; *A.baumannii* + *C.glabrata*; *E.faecium* + *C.glabrata*, *K.pneumoniae* + *Aspergillus* spp., *A.baumannii* + *Mucor* spp. и прочие.

Таким образом, в общей сложности от 3662 пациентов было верифицировано 3622 возбудителя, причастных к инфекционным осложнениям, различными методами (микробиологическим методом получены 3434 культуры и серологическим, иммуно-ферментным и методом ИФА и ПЦР верифицировано 188 возбудителя).

У 394 (10,8%) пациентов возбудитель не был обнаружен: у 92 пациентов с пневмонией, 288 пациентов — с подозрением на инфекцию крови, 14 пациентов — с инфекцией мочевых путей.

Микробиологическим методом получили 3434 изолятов бактерий и грибов. Из них: грамотрицательные бактерии составили 2232 (65,0%) изолятов, грамположительные — 1022 (29,8%) изолятов, *Candida* spp. — 89 (2,6%) изолятов и прочие: анаэробные бактерии — 42 (1,2%), *Aspergillus* spp. — 35 (1,0%), *Mucor* spp. — 14 (0,4%) изолятов (рис. 2).

Другими методами смогли верифицировать 188 возбудителей. От общего же количества всех верифицированных частота встречаемости была: *Mycoplasma pneumoniae* — 10 (0,3%), *Mycobacterium tuberculosis* — 9 (0,2%), антиген *Aspergillus* spp. — 27 (0,7%), *C.difficile* — 14 (0,4%). Мананновый антиген *Candida* spp. был положительным у 122 (3,4 %) пациентов с подо-

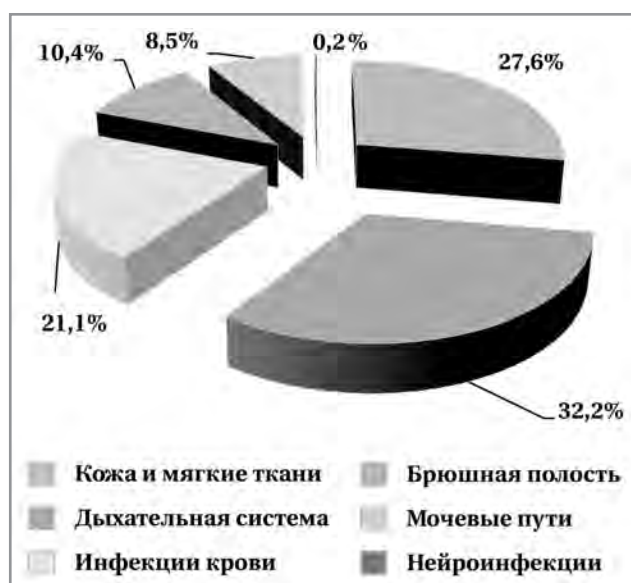


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации инфекции (n=3662).

Fig. 1. Distribution of patients depending on the localization of infection (n=3662).

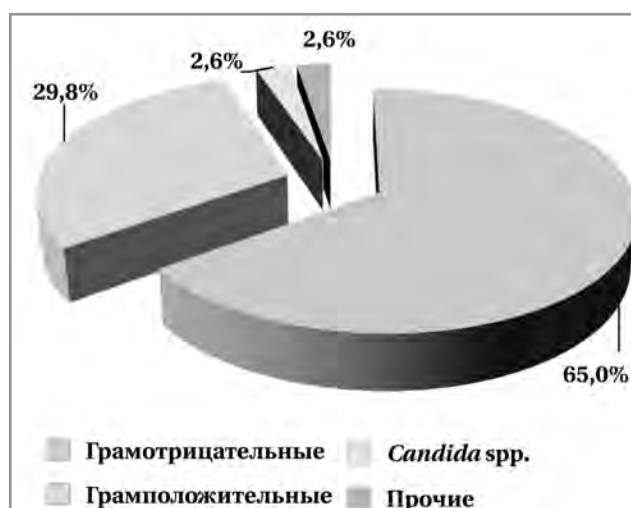


Рис. 2. Распределение (%) по частоте встречаемости выделенных микробиологическим методом культур (n=3622).

Fig. 2. Distribution (%) by frequency of occurrence of cultures isolated by microbiological method (n=3622).

зрением на инфекцию крови. При нейроинфекции существенную роль сыграл метод агглютинации для обнаружения *Cryptococcus neoformans*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Возбудители были обнаружены каждый по 2 случая и суммарно составили 0,1%.

Среди всех осложнений следует добавить сопутствующее, которое возникало на фоне использования антибиотиков — псевдомембранозный колит. Частота встречаемости токсин-продуцирующих штаммов (цитотоксин TcdA и TcdB) *C.diff-*

ficile составила 14 (0,4%) случаев от общего числа верифицированных возбудителей инфекционного процесса, но в то же время 10,2% от 137 больных с подозрением на заболевание.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к крайне приоритетной группе относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют особенно серьёзную опасность для пациентов больницы, ЛРЦ, для лечения которых требуются медицинские устройства, такие как аппараты для искусственной вентиляции лёгких и венозные катетеры. В эту группу входят *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp. Они могут вызывать тяжёлые и часто смертельные инфекции (инфекции кровотока и пневмонию) [30]. Согласно полученным данным, основную группу возбудителей в нашем исследовании также составили грамотрицательные бактерии — 2232 (61,6%).

По частоте встречаемости грамотрицательные бактерии распределились в следующем порядке (рис. 3). Наиболее частым возбудителем была *K.pneumoniae* — 781 (35,0%) изолятов, практически с одинаковой частотой встречались *A.baumannii* — 491 (21,9%) и *Paeruginosa* — 390 (17,5%), реже *E.coli* — 372 (16,7%). Прочие грамотрицательные бактерии насчитывали 198 (8,9%) штаммов, в эту группу вошли *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus* spp., *Burkholderia cepacia*, новые возбудители инфекции крови — *Ralstonia insidiosa*, *Achromobacter xylosoxidans* и другие грамотрицательные.

Результаты исследования антибиотикорезистентности

Представители порядка Enterobacterales.

Для штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli* сохранялся высокий уровень резистентности к цефалоспорином, в частности за счёт продукции БЛРС. Частота встречаемости представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота встречаемости продуцентов БЛРС среди штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*
Table 1. Frequency of occurrence of BLRS producers among *K.pneumoniae* and *E.coli* strains

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K.pneumoniae</i>	781	БЛРС	730	93,5
<i>E.coli</i>	372		281	75,5

Таблица 2. Частота резистентности к цефалоспорином у штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*
Table 2. Frequency of resistance to cephalosporins in *K.pneumoniae* and *E.coli* strains

Антибиотик	<i>K.pneumoniae</i> , n=781		<i>E.coli</i> , n=372	
	Ч + У	Р	Ч + У	Р
Цефотаксим	4,4	747 (95,6%)	21,2	293 (78,8%)
Цефтазидим	3,6	753 (96,4%)	19,9	298 (80,1%)
Цефепим	8,3	716 (91,7%)	25,0	279 (75,0%)

Таблица 3. Частота встречаемости продуцентов карбапенемаз среди штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli*
Table 3. Frequency of occurrence of carbapenemase producers among *K.pneumoniae* and *E.coli* strains

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K.pneumoniae</i>	781	Карбапенемазы	273	34,9
<i>E.coli</i>	372		19	5,1

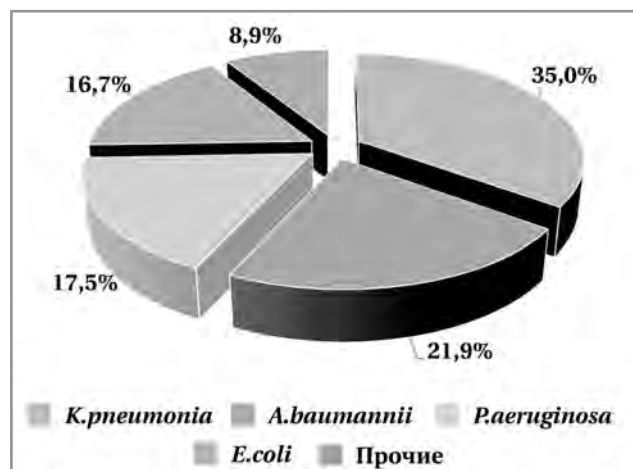


Рис. 3. Частота встречаемости исследуемых изолятов грамотрицательных бактерий (n=2232).

Fig. 3. Frequency of occurrence of the studied isolates of gram-negative bacteria (n=2232).

И как следствие, исследуемые штаммы *K.pneumoniae* и *E.coli* проявляли высокий уровень резистентности к основным цефалоспорином, а именно: к цефотаксиму — 96,7 и 71,2%, цефтазидиму — 95,5 и 54,0%, цефепиму — 95,5 и 54,0%, соответственно (табл. 2)

Продукция карбапенемаз была выявлена у 34,9% штаммов *K.pneumoniae* и 5,1% штаммов *E.coli* (табл. 3), резистентность к эртапенему, меропенему, имипенему составила 61,7% и 6,7%; 55,6 и 5,6%; 58,1 и 5,6%, соответственно, для штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli* (табл. 4).

По результатам молекулярно-генетических исследований наиболее распространёнными детерминантами резистентности по-прежнему остаются сериновые карбапенемазы ОХА-48-групп, имеют место продуценты металло-бета лактамаз. Особое внимание вызывают штаммы с наличием нескольких генов резистентности —

Таблица 4. Частота резистентности к карбапенемам у штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli***Table 4. Frequency of resistance to carbapenems in *K.pneumoniae* and *E.coli* strains**

Антибиотик	<i>K.pneumoniae</i> , n=781		<i>E.coli</i> , n=372	
	Ч + У	Р	Ч + У	Р
Эртапенем	38,3	482 (61,7%)	93,3	25 (6,7%)
Меропенем	44,5	434 (55,6%)	99,2	21 (5,6%)
Имипенем	41,9	454 (58,1%)	99,3	21 (5,6%)

Таблица 5. Генетические детерминанты резистентности у штаммов *K.pneumoniae* и *E.coli***Table 5. Genetic determinants of resistance in *K.pneumoniae* and *E.coli* strains.**

Микроорганизмы	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K.pneumoniae</i>	781	БЛРС	730	93,5
		OXA-48-гр	86	11,0
		NDM + OXA-48-гр	16	2,0
		NDM- групп	171	21,9
<i>E.coli</i> 372	БЛРС	281	75,5	
		NDM-групп	15	4,0
		KPC + NDM-групп	4	1,1

Таблица 6. Частота встречаемости и типы карбапенемаз у изолятов *A.baumannii***Table 6. Frequency of occurrence and types of carbapenemases in *A.baumannii* isolates**

Микроорганизм	Всего изолятов	Типы карбапенемаз	Количество изолятов	%
<i>A.baumannii</i>	491	OXA-24/40-групп	282	57,4
		OXA-23- групп	47	9,6
		OXA-24/40- и OXA-23-гр	2	0,4
		NDM-групп	160	32,6

молекулярного класса МБЛ и OXA-48, сочетанная продукция карбапенемаз МБЛ — OXA-48 и БЛРС.

Все полученные карбапенемазы у штаммов *E.coli* относились к МБЛ NDM-групп. Появились штаммы *E.coli* с продукцией KPC и NDM-групп (табл. 5).

Таким образом, из 781 штаммов *K.pneumoniae* только 51 (6,5%) штамм был без генетических детерминант резистентности. Все 273 штамма, продуцирующие карбапенемазы, были резистентны к цефалоспорином III–IV поколения. Сочетанная продукция БЛРС и карбапенемаз обнаружена у 222 (28,4 %) штаммов. Продуценты БЛРС без карбапенемаз составили 508 (65,1%) штаммов *K.pneumoniae*.

По данным наших исследований, наблюдается увеличение ($p=0,0802$) частоты встречаемости карбапенемазопродуцирующих изолятов *K.pneumoniae* (показатель 25,5% за период 2018–2019 гг. в сравнении с 34,9% за период 2020–2021 гг.), существенно ($p=0,0027$) увеличилась частота встречаемости продуцентов NDM-групп (показатель 11,0% за период 2018–2019 гг. в сравнении с 23,9% за период 2020–2021 гг.).

В отношении штаммов *E.coli*, по-прежнему сохраняется высокий уровень продуцентов БЛРС (75,5%) и низкий уровень резистентности карбапенемаз (5,1%). NDM-групп составляют основную группу — 15 (4,0%) штаммов. За период 2020–2021 гг. появились ассоциации KPC + NDM-групп — 4 (1,1%) штамма.

***A.baumannii*.** В настоящее время *Acinetobacter baumannii* является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций. Список

препаратов для лечения инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, очень ограничен в связи с низкой природной чувствительностью к большинству β -лактамовых антибиотиков. При этом наблюдается высокий уровень резистентности к имеющимся препаратам. Это затрудняет выбор для лечения.

По нашим данным, из 491 штамма *A.baumannii* резистентными к имипенему и меропенему были 359 (73,1%) штаммов.

Наличие генов приобретённых карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группам OXA-24/40, составили основную группу — 282 (57,4%) штаммов. Реже встречались OXA-23 — 47 (9,6%) штаммов. OXA-58 не обнаружены.

Одновременное наличие генов OXA-24/40- и OXA-23-подобных бета-лактамаз обнаружено у 2 (0,4%) штаммов *A.baumannii*. Гены молекулярного класса МБЛ, группы NDM обнаружены у 32,6% (160 штаммов) изолятов *A.baumannii*. Наблюдается стойкий рост распространения штаммов *A.baumannii* NDM-групп (25,0% за период 2018–2019 гг.). У всех исследованных изолятов *Acinetobacter* spp. не было найдено генов GES-5- и GES-2-подобных карбапенемаз. Результаты представлены в табл. 6.

***P.aeruginosa*.** *Paeruginosa* на протяжении многих лет остаётся одним из ведущих патогенов в России и также обладает сниженной природной чувствительностью к основным бета-лактамам антибиотикам, в том числе к пенициллинам и цефалоспорином.

По нашим данным, резистентность к карбапенемам (имипенему и меропенему) составляет 60,3% (235 штаммов) и 61,8% (241 штаммов), со-

Таблица 7. Частота встречаемости и типы карбапенемаз у изолятов *P. aeruginosa*
Table 7. Frequency of occurrence and types of carbapenemases in *P.aeruginosa* isolates

Микроорганизм	Всего изолятов	Типы карбапенемаз	Количество изолятов	%
<i>P.aeruginosa</i>	390	VIM групп	130	33,3

ответственно. Резистентность за счёт генов приобретённых МБЛ VIM групп была обнаружена у 390 штаммов *P.aeruginosa* и составила 33,3% (табл. 7). Сериновые карбапенемазы группы GES-5 за текущий период не были обнаружены.

Таким образом, рост устойчивости к карбапенемам среди нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* обусловлен в основном за счёт эффлюкса, инактивации, хромосомных мутаций, модификации мишени, снижения проницаемости внешних структур. Не отмечено существенного увеличения и распространения штаммов-продуцентов карбапенемазы, главным образом МБЛ группы VIM и сериновых карбапенемаз группы GES-5.

Обсуждение и заключение

Данные исследования показали, что наиболее подвержены инфекционным осложнениям органы дыхательной системы, кожа и мягкие ткани, а также система крови. В этиологии инфекционных осложнений ведущее место занимают грамотрицательные бактерии.

Несмотря на то, что грамположительные бактерии по частоте встречаемости составляют практически 30%, они не вызывают особой сложности при лечении. Существует ряд препаратов старых и новых с хорошей чувствительностью, биодоступностью. Грамотрицательные бактерии на сегодняшний день лидируют в этиологии возбудителей и, что не менее важно, обладают полирезистентностью, являются продуцен-

тами различных механизмов резистентности, что существенно усложняет выбор препарата при эмпирической терапии.

Проведённое микробиологическое исследование позволило установить, что устойчивость к цефалоспорином у энтеробактерий и к карбапенемам реализуется с помощью различных механизмов резистентности. Наиболее важными и представляющими особую опасность являются β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы. Мониторинг позволил выявить рост карбапенемазопродуцирующих изолятов *K.pneumoniae* (34,9%), распространение карбапенемаз среди штаммов *E.coli* (5,1%). Наблюдается рост распространения штаммов *A.baumannii* с продукцией NDM-групп (32,6 %).

Неспособность разрабатывать, производить и распространять новые эффективные антибиотикотерапевтические препараты усугубляет проблему устойчивости к противомикробным препаратам и ставит под угрозу способность успешно лечить бактериальные инфекции [31].

Назначения антибактериальных препаратов должны основываться только на результатах микробиологической диагностики. Сложившаяся ситуация требует современных методов микробиологической диагностики: использование только актуальных (периодически обновляющихся) критериев определения чувствительности к антимикробным препаратам, внедрение фенотипических тестов, которые позволяют получить достоверную информацию без проведения молекулярно-генетических методов.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения /https://www.who.int/ru/Vsemirnaya_organizatsiya_zdravookhraneniya /https://www.who.int/ru/
2. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (2): 142–149. [Klyasova G.A., Fedorova A.V., Frolova I.N., Khrulnova S.A., Vetokhina A.V. Antibiotic resistance of hospital Enterococcus spp. strains isolated from blood culture of patients with tumors of the blood system: results of a multicenter study. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018; 20(2): 142–149. (in Russian)].
3. Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Баженко С.Ф., Баялиева А.Ж., Журавлева М.В. и др. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (1–2): 34–36. [Alekhin A.V., Arutyunov G.P., Baghenko S.F., Bayaliyeva A.ZH., Zhuravleva M.V. i dr. Rezolyutsiya soвета ekspertov po voprosu ispol'zovaniya ingibitorozashchishchennykh beta-laktamov v lechenii vnebol'nichnykh i nozokomial'nykh infektsiy 11 fevralya 2019 g., Moscow: Antibiotiki i Khimioter. 2019; 64 (1–2): 34–36. (in Russian)].
4. Козлова Н.С., Мокрова Е.В., Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Антибиотикорезистентность неферментирующих грамотрицательных бактерий в многопрофильном стационаре. Инновации в медицин-

- ской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии: к 135-летию со дня рождения академика В.М. Аристовского: Всероссийская научно-практическая конференция (сборник материалов) 2017; 162–163. [Kozlova N.S., Mokrova Ye.V., Barantsevich Ye.P., Barantsevich N.Ye. Antibiotikorezistentnost' nefermentiruyushchikh gramotritsatel'nykh bakteriy v mnogoprofil'nom stat-sionare. Innovatsii v meditsinskoj, farmatsevticheskoy, veterinarnoj i ekologicheskoy mikrobiologii: k 135-letiyu so dnya rozhdeniya akademika V.M. Aristovskogo: Vserossiyskaya Nauchno-Prakticheskaya Konferentsiya (Sbornik Materialov) 2017; 162–163. (in Russian)].
5. Михалкина Е.В., Скачкова Л.С., Кум О.И., Фоменко Ю.А. Социально-экономические предикторы злокачественных новообразований. Журнал институциональных исследований. 2020; 3: 122–141. [Mikhalkina E.V., Skachkova L.S., Kum O.I., Fomenko Yu.A. Socio-economic predictors of malignant neoplasms. Journal of Institutional Studies. 2020; 3: 122–141. (in Russian)].
6. Агеев В.А., Лазарева И.В., Сидоренко С.В. Проблема устойчивости к карбапенемным антибиотикам: распространение карбапенемаз в мире и России, эпидемиология, диагностика, возможности лечения. Фарматека. 2015; 14 (307): 9–16. [Ageyevets V.A., Lazareva I.V. Sidorenko S.V. Problema ustoychivosti k karbapenemnym antibiotikam: rasprostraneniye karbapenemaz v mire i Rossii, epidemiologiya, diagnostika, vozmozhnosti lecheniya. Farmateka. 2015; 14 (307): 9–16. (in Russian)].
7. Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Литтерра. 2015; Р. 421–436. [Yakovlev S.V., Suvorova

- M.P., Eliseeva E.V. Strategic and tactical issues of the rational use of antibacterial drugs in a hospital. Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practitioners. Ed. 2nd, revised. and additional Moscow: Littera. 2015; P. 421–436. (in Russian)].
8. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусиная Е.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7–1): 15–51. [Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B. et al. AMS Program (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient care. Guidelines for medical institutions in Moscow. Consilium Medicum. 2017; 19(7–1): 15–51.].
 9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 147–159. [Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shaydullina E.R. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacterales in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016». Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21(2): 147–159.].
 10. Эйдельштейн М.В., Шук Е.А., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Издательство: Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии». 2019; 21 (2): 160–170. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.160-170 [Eidelstein M.V., Shuk E.A., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study 2MARATHON 2015–2016». Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21 (2): 160–170. (in Russian)].
 11. Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10 (3): 83–90. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3> (in Russian). [Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky M.Yu. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. Medical Herald of the South of Russia. 2019; 10(3): 91–96. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.]
 12. Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В. и др. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (11–12): 24–30. [Kutsevalova O.Yu., Kit O.I., Panova N.I., Rozenko D.A., Yakubenko S.V. Modern trends in antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial infections in the Rostov region. Antibiotics and chemotherapy. 2018; 63 (11–12): 24–30. (in Russian)].
 13. O'Donnell J.N., Putra V., Lodise T.P. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: How viable are the current options? Pharmacotherapy. 2021 Sep; 41 (9): 762–780. doi: 10.1002/phar.2607. Epub 2021 Jul 22.
 14. Ортенберг Э.А., Шпилькина Л.В., Хохлявина Р.М. Клиническая значимость и динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных неферментирующих бактерий (НГОБ) в многопрофильном стационаре (локальные данные). Университетская медицина Урала. 2017; 3 (4): 32–34. [Ortenberg E.A., Shpilkina L.V., Khokhlyavina R.M. Clinical significance and dynamics of antibiotic resistance of gram-negative nonfermenting bacteria (NFB) in a multidisciplinary hospital (local data). University Medicine of the Urals. 2017; 3 (4): 32–34 (in Russian)].
 15. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Алавердян А.И., Гусак Д.А. Анализ этиологической структуры инфекций кровотока с использованием автоматического бактериологического анализатора ЮНОНА® LABSTAR 100. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (2): 101–105. [Kutsevalova O.Yu., Kozel Yu.Yu., Alaverdyan A.I., Gusak D.A. Analysis of the etiological structure of bloodstream infections using automatic bacteriological analyzer JUNONA® LABSTAR 100. Clinical Laboratory Diagnostics. 2022; 67 (2): 101–105. (in Russian)].
 16. Тонко О.В. Проблемы профилактики возникновения и распространения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, в детских стационарах. Клиническая инфектология и паразитология. 2019; 8 (4): 593–602. [Tonko O.V. Problemy profilaktiki vozniknoveniya i rasprostraneniya infektsii, vyzvannykh gramotritsatel'nyimi bakteriyami s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu, v detskikh statsionarakh. Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya. 2019; 8 (4): 593–602. (in Russian)].
 17. Шалекенов Б.У., Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Адамбеков Д.А., Шалекенов С.Б. Видовая структура и молекулярно-генетическая характеристика антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов урологического отделения. Урология. 2018; 1: 77–83. [Shalekenov B.U., Bisekenova A.L., Ramazanova B.A., Adambekov D.A., Shalekenov S.B. Vidovaya struktura i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika antibiotikorezistentnykh shtammov gramotritsatel'nykh mikroorganizmov, vydelennykh ot patsiyentov urologicheskogo otdeleniya. Urologiya. 2018; 1: 77–83 (in Russian)].
 18. Шук Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Издательство: Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии». 21 (2): 171–180. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.171-180>. [Shuk E.A., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016» Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019; 21 (2): 171–180. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.171-180> (in Russian)].
 19. Куцевалова О.Ю., Лысенко И.Б., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В. Комплексный подход к диагностике бактериальных и грибковых инфекций кровотока у пациентов онкологического профиля. Южно-Российский онкологический журнал. 2020; 1 (4): 15–21. [Kutsevalova O.Yu., Lysenko I.B., Kozel Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozuyk O.V. An integrated approach to the diagnosis of bacterial and fungal bloodstream infections in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1 (4): 15–21 (in Russian)].
 20. Динкина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б., Игнатиева С.М., Богомолова Т.С., Клишко Н.Н. Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы. Окогематология. 2019; 14 (4): 59–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-4-59-66>. [Dinikina Yu.V., Shadrivova O.V., Belogurova M.B., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Klimko N.N. Breakthrough invasive candidiasis in pediatric patient with Ewing's sarcoma: clinical case report and literature review. Oncohematology. 2019; 14 (4): 59–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-4-59-66>. (in Russian)].
 21. Куцевалова О.Ю., Янковская Г.В., Аствацатурян Е.И. Характеристика возбудителей инвазивного кандидоза. Проблемы медицинской микологии. 2014; 16 (2): 97. [Kutsevalova O.Yu., Yankovskaya G.V., Astvatsaturyan E.I. Characterization of causative agents of invasive candidiasis. Problems of Medical Mycology. 2014; 16(2):97. (in Russian)].
 22. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the «missing 50%» of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clinical Infectious Diseases. 2013; 56 (9): 1284–1292. doi:10.1093/cid/cit006
 23. Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Нифантьев Н.Э., Антонец А.В., Крылов В.Б. Значение разработки новых манныевых тестов в диагностике инвазивного кандидоза у онкологических больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (3): 42–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-5>. [Kutsevalova O.Yu., Kozel Yu.Yu., Nifantiev N.E., Antonets A.V., Krylov V.B. Significance of the development of new mannans tests in the diagnosis of invasive candidiasis in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2 (3): 42–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-5>. (in Russian)].
 24. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2021-01 Год утверждения (частота пересмотра): 2021 (пересмотр ежегодно) <https://www.antibiotic.ru/files/clrec-dsma2021>. [Rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam» Versiya 2021-01. God utverzhdeniya (chastota peresmotra): 2021 (peresmotr ezhegodno) <https://www.antibiotic.ru/files/clrec-dsma2021>.]
 25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 10.0., 2020. [http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed August 01, 2020].
 26. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver 2.0. 2017. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Accessed June 24, 2019].
 27. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. PLOS One. 2015; 10: e0123690.
 28. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y., Zhou Y., Li M., Hu Y., Luo X., Hou Z. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo-β-lactamase. Nature Communications. 2019; 10: 3517. doi: 10.1038/s41467-019-11503-3.

29. Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Степанова М.Н. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. Клиническая микробиология и антибиотикотерапия. 2007; 9 (3): 211–218. [Shevchenko O.V., Eydel'shteyn M.V., Stepanova M.N. Metallo-β-laktamazy: znachenіye i metody vyuvavleniya u gramotritsatel'nykh nefermentiruyushchikh bakteriy. Klinicheskaya mikrobiologiya i antibiotikoterapiya. 2007; 9 (3): 211–218. (in Russian)].

30. Доклад ВОЗ: новые антибиотики не решают проблему резистентности. <https://news.un.org/ru/story/2021/04/1400972>. [Doklad VOZ: novye antibiotiki ne reshajut problemu rezistentnosti. <https://news.un.org/ru/story/2021/04/1400972>].

31. Karaman R., Jubeh B., Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules*. 2020; 25 (12): 2888. doi: 10.3390/molecules25122888

Информация об авторах

Куцевалова Ольга Юрьевна — к. б. н., заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7452-6994

Розенко Дмитрий Александрович — к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5563-484X

Козель Юлия Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая отделением детской онкологии, врач-детский онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6681-3253

Семянников Василий Викторович — врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1429-8528

Аушева Татьяна Валерьевна — к. м. н., врач-онколог, старший научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7073-9463

Пустовая Ирина Викторовна — к. м. н., врач-челюстно-лицевой хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7884-7995

Марыков Егор Андреевич — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8516-9646

Алавердян Артем Ильич — аспирант ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Россия, Москва. ORCID: 0000-0002-6369-7699

Гусак Дарья Александровна — аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0002-6917-8259

Микутин Андрей Владимирович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации N1, врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2154-2699

Мирошниченко Дмитрий Иванович — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2868-0103

Анисимова Анастасия Григорьевна — врач — стажёр общепольничного медицинского персонала инфекционного госпиталя ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». ORCID: 0000-0003-1636-8558

Боронина Любовь Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия. ORCID: 0000-0003-0152-962X

About the authors

Olga Yu. Kutsevalova — Ph. D. in biology, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7452-6994

Dmitri A. Rozenko — Ph. D. in medicine, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5563-484X

Yuliya Yu. Kozel — D. Sc. in medicine, Professor, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6681-3253

Vasily V. Semyannikov — clinical pharmacologist at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1429-8528

Tatiana V. Ausheva — Ph. D. in medicine, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7073-9463

Irina V. Pustovaya — Ph. D. in medicine, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7884-7995

Egor A. Marykov — anesthesiologist-resuscitator at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8516-9646

Artem I. Alaverdyan — postgraduate student, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6369-7699

Darya A. Gusak — postgraduate student, Helmholtz National Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6917-8259

Andrey V. Mikutin — Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation N1, anesthesiologist-resuscitator, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2154-2699

Dmitri I. Miroshnichenko — Clinical Pharmacologist at the Department of Clinical Pharmacology, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2868-0103

Anastasia G. Anisimova — trainee doctor, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-1636-8558

Lyubov G. Boronina — D. Sc. in medicine, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0152-962X