

пульмонология

Распространенность маркеров антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* на примере многопрофильного педиатрического стационара

Байракова А. Л.¹, Гужавина А. А.², Айрапетян М. И.^{2,3,4}, Самарина О. Ю.²,
Гарбузов А. А.¹, Борисов А. М.¹, Кондратенко Н. В.², Руженцова Т. А.^{1,5}

- ¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Адмирала Макарова, д. 10, г. Москва, 125212, Россия)
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», (Шмитовский пр-д, д. 29, г. Москва, 123317, Россия)
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия)
- ⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Россия)
- ⁵ Частное учреждение высшего образования Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», (ул. Краснобогатая 2, стр. 2, г. Москва, 107564, Россия)

Резюме

Антибиотикорезистентность возбудителей на сегодняшний день относится к основным глобальным проблемам медицины.

Цель работы – определить частоту обнаружения в различном биоматериале ESBL–продуцирующих и карбапенем/меропенем (CRE) устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae* у пациентов многопрофильного педиатрического стационара.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты микробиологического исследования 37 837 проб биологического материала, полученного от пациентов в возрасте от рождения до 18 лет, госпитализированных в течение 2023 года в многопрофильный стационар г. Москвы с различными заболеваниями.

Результаты: *Klebsiella pneumoniae* обнаружена в 1605 пробах (4,2%). Фенотипические тесты показали, что 653 (40,7%) из них были продуцентами ESBL. ESBL–продуцирующие изоляты были выявлены наиболее часто в отделяемом из нижних дыхательных путей (18% – 42 пробы), реже – в кале и ректальных мазках (8% – 227 пробы), в моче

(8% – 110 проб), в крови (5% – 22 пробы), в отделяемом слизистой ротовой полости и зева (3% – 186 проб). Среди всех выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae* было обнаружено 390 (24,3%) ESBL–продуцирующих, устойчивых к меропенему, наибольшее число таких изолятов выявлено в содержимом кишечника (кале и ректальных мазках): 214 проб – 6%, а наибольшая частота обнаружения отмечена по образцам из нижних дыхательных путей (8% – 18 проб).

Выводы: Исследование показало высокую частоту обнаружения резистентных, в том числе, ESBL–продуцирующих и карбапенем/меропенем (CRE) устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae* у госпитализированных детей. Для предотвращения передачи и распространения антибиотикорезистентных штаммов необходим постоянный надзор за устойчивостью выявляемых микроорганизмов к противомикробным препаратам. Полученные данные указывают на необходимость поиска новых терапевтических альтернатив для повышения эффективности алгоритмов лекарственной терапии в педиатрии.

Ключевые слова: CRE, ESBL–продуцирующие штаммы, *Klebsiella pneumoniae*, карбапенемы, клебсиеллы, меропенем, резистентность

Для цитирования: Байракова А. Л., Гужавина А. А., Айрапетян М. И., Самарина О. Ю., Гарбузов А. А., Борисов А. М., Кондратенко Н. В., Руженцова Т. А. Распространенность маркеров антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* на примере многопрофильного педиатрического стационара. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):69–75. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-69-75

Информация об авторах / Information about authors

Байракова Александра Львовна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела медицинской биотехнологии

Гужавина Анастасия Анатольевна, заведующая кабинетом эпидемиологического мониторинга

Айрапетян Максим Игоревич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л. П. Александрова, заведующий отделом хирургии детского возраста, врач-детский хирург

Самарина Ольга Юрьевна, врач-бактериолог

Alexandra L. Bayrakova, Cand. of Sci. (Biol.), PhD, Senior Researcher of the Department of Medical Biotechnology; ORCID: 0000-0002-7040-7768

Anastasia A. Guzhavina, Head of the Epidemiological Monitoring Office; ORCID: 0000-0003-2820-7065

Maxim I. Ayrapetyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L. P. Alexandrov, Head of the Department of Pediatric Surgery, Pediatric Surgeon; ORCID: 0000-0002-0348-929X
Olga Yu. Samarina, bacteriologist; ORCID 0000-0000-0000-0000

PULMONOLOGY

The prevalence of markers of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* on the example of a multidisciplinary pediatric hospital

A. L. Bayrakova¹, A. A. Guzhavina², M. I. Ayrapetyan^{2,3,4}, O. Yu. Samarina²,
A. A. Garbuzov¹, A. M. Borisov¹, N. V. Kondratenko², T. A. Ruzhentsova^{1,5}

¹ Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, (10, Admirala Makarova str., Moscow, 125212, Russia)

² State Budgetary Healthcare Institution "Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky DZM", (29, Shmitovskiy ave., Moscow, 123317, Russia)

³ Sechenov Moscow Medical University, (2, bild. 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119435, Russia)

⁴ Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishchev of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia)

⁵ Moscow Medical University "Reaviz", (2, bild. 2, Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia)

Summary

Antibiotic resistance of pathogens today belongs to the main global problems of medicine.

The aim of the work was to determine the frequency of detection of ESBL-producing and carbapenem/meropenem (CRE) resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* in patients of a multidisciplinary pediatric hospital in various biomaterials.

Patients and methods. The results of a microbiological study of 37,837 samples of biological material obtained from patients aged from birth to 18 years who were hospitalized during 2023 in a multidisciplinary hospital in Moscow with various diseases were analyzed.

Results: *Klebsiella pneumoniae* was found in 1,605 samples (4.2%). Phenotypic tests showed that 653 (40.7%) of them were ESBL producers. ESBL-producing isolates were detected most often in the discharge from the lower respiratory tract (18% – 42 samples), less often in feces and rectal smears (8% – 227 samples), in urine (8% – 110

samples), in blood (5% – 22 samples), in the mucosa oral cavity and pharynx (3% – 186 samples). Among all isolated *Klebsiella pneumoniae* isolates, 390 (24.3%) ESBL-producing, meropenem-resistant isolates were detected, the largest number of such isolates were detected in intestinal contents (feces and rectal smears): 214 samples – 6%, and the highest detection rate was noted from samples from the lower respiratory tract (8% – 18 samples).

Conclusions: The study showed a high detection rate of resistant, including ESBL-producing and carbapenem/meropenem (CRE) resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized children. To prevent the transmission and spread of antibiotic-resistant strains, constant monitoring of the resistance of detected microorganisms to antimicrobial drugs is necessary. The data obtained indicate the need to search for new therapeutic alternatives to improve the effectiveness of drug therapy algorithms in pediatrics.

Keywords: CRE, ESBL-producing strains, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenems, *Klebsiella*, meropenem, resistance

For citation: Bayrakova A. L., Guzhavina A. A., Ayrapetyan M. I., Samarina O. Yu., Garbuzov A. A., Borisov A. M., Kondratenko N. V., Ruzhentsova T. A. The prevalence of markers of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* on the example of a multidisciplinary pediatric hospital. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):69–75. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-69-75

Информация об авторах / Information about authors

Гарбузов Александр Александрович, младший научный сотрудник клинического отдела

Борисов Александр Михайлович, аспирант

Кондратенко Наталия Владимировна, клинический фармаколог

✉ Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель директора по клинической работе; профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней; e-mail: ruzhencova@gmail.com

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alexander A. Garbuzov, Junior researcher of the clinical Department; ORCID: 0000-0002-3378-8418

Alexander M. Borisov, PhD student; ORCID 0009-0000-2272-0082

Natalia V. Kondratenko, clinical pharmacologist; ORCID: 0000-0002-4450-1603

✉ Tatiana A. Ruzhentsova, Doctor of medical sciences, Deputy Director for Clinical Work, professor, Head of the Department of Internal Diseases; e-mail: ruzhencova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6945-2019

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

Введение

Антибиотикорезистентность возбудителей в настоящее время относится к основным глобальным проблемам медицины, имеющим особое значение в лечебных учреждениях стационарного типа, оказывающих медицинскую помощь детям [1]. В детских отделениях и педиатрических стационарах гнойная инфекция является наиболее частым типом осложнений. Согласно литературным данным, именно на этих пациентов приходится большинство случаев назначения антибиотиков последнего поколения [2].

Реализация эффективной стратегии сдерживания антибиотикорезистентности всегда была сложным вопросом для общественного здравоохранения. Развитие устойчивости к действию антибактериальных препаратов – это не только эволюционный процесс, характеризующийся мутационными генетическими изменениями, в частности приобретением генетического материала или изменением экспрессии генов и метаболической адаптации, но и процесс, определяемый трансформацией восприимчивости в ответ на проводимое лечение – изменением фенотипической лекарственной чувствительности. Лекарственная чувствительность бактериальных патогенов также может меняться в зависимости от территориальной популяционной принадлежности (географических показателей), возрастных характеристик (различия по результатам для детей до года, старше года или для взрослых индивидуумов), вида клинического материала, исследуемого биотопа / локуса и фенотип-родовой характеристики клинических инфекционных изолятов. Развитию резистентности способствует назначение комбинированного или эмпирического (без лабораторных данных об особенностях возбудителя и его профиля резистентности) лечения, профилактическое назначение антибактериальных препаратов с целью предотвращения осложнений вирусных и неинфекционных заболеваний [3, 4].

Устойчивость к противомикробным препаратам бактериальных патогенов является глобальной проблемой, приводящей к высокой заболеваемости и смертности во многих клиниках мира [5]. Паттерны множественной лекарственной устойчивости грамположительных и грамотрицательных бактерий привели к возникновению инфекций, которые трудно или даже вовсе не поддаются лечению зарегистрированными антибактериальными препаратами. Отсутствие в реальной клинической практике возможности определения механизмов резистентности бактерий, проведения микробиологического мониторинга и создания паспортов резистентности микрофлоры отделения и стационара, в целом, приводит к избыточному применению антибактериальных препаратов, и как следствие, к резкому увеличению популяций микроорганизмов с множественной и пандемической лекарственной устойчивостью.

Одна из важных ролей в формировании резистентности принадлежит бактериальным ферментам, участвующим в различных биохимических процессах: от модификации мишеней до трансформации молекул антибиотиков, в том числе, осуществлении реакций клеточного метаболизма. Совокупность бактериальных ферментов, отвечающих за формирование резистентности, обусловленной изменчивостью кодирующих их генов, получила название «резистом».

Учитывая вышесказанное, для обеспечения рационального применения антибактериальных препаратов микроорганизмы следует тестировать на все или почти все антибактериальные препараты, входящие в списки применяемых при соответствующих инфекционных заболеваниях противомикробных препаратов. Однако, данный факт зачастую ограничивает экономическая целесообразность. Очевидно, что необходимо следовать национальным и международным рекомендациям по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [6], внедрять использование фенотипических методик детекции карбапенемаз и бета-лактамаз расширенного спектра, внедрять масс-спектрометрию и молекулярно-генетические методы исследования для быстрой идентификации возбудителей и детекции карбапенемаз (ПЦР *real-time*) [7–9]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) определены «приоритетные возбудители» инфекционных заболеваний, склонные к формированию множественной лекарственной устойчивости и представляющие наибольшую угрозу для здоровья человека. Именно они должны стать объектами инфекционного контроля и предметом изучения, разработки новых антибактериальных препаратов. В то же время нельзя забывать и о возможных региональных особенностях циркулирующих возбудителей. В подавляющем большинстве случаев к микроорганизмам, требующим контроля, относят грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом, *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli*); грамположительные кокковые патогены – *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.*, а также ряд не ферментирующих инфекционных агентов – *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и другие [6]. После обнаружения микроорганизма устанавливается его инфекционная значимость. При этом особое внимание уделяется выявлению трёх микроорганизмов:

1 – ванкомицинрезистентных *Enterococcus spp.*, 2 – метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и 3 – пенициллинрезистентного *Streptococcus pneumoniae* [10]. Следующим шагом необходимо уточнить, имеются ли в биоматериале *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и другие неферментирующие микроорганизмы, способные обладать множественной лекарственной устойчивостью (полирезистентностью). На третьем этапе следует подтвердить или исключить продукцию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС или ESBL – Extendet-Spectrum β -Lactamases) грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и др.), определяющих защиту от воздействия антибактериальных препаратов, имеющих расширенный спектр активности [10]. Такие микроорганизмы могут быть устойчивы, например, к цефалоспорином – цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и другим препаратам, широко применяемым в стационарах эмпирически.

Выявление БЛРС продуцирующих микроорганизмов несёт особую эпидемиологическую значимость, определяемую необходимостью лечения антибиотиками β -лактамного ряда: пенициллинами, цефалоспорином (в особенности III–IV поколения) и азтреонамом. Помимо этого, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и другие грамотрицательные бактерии нередко имеют резистентность

и к другим классам антибиотиков: аминогликозидам, фторхинолонам (широко используемым) и ко-тримоксазолу, который применяется существенно реже в связи с известной низкой эффективностью терапии [11].

Необходимо отметить, что, в целом, в настоящее время наблюдается всемирная тенденция к увеличению частоты выявления патогенов с более высоким бременем резистентности [12, 13, 14]. Возможно выделение БЛРС (ESBL) – продуцирующих штаммов с наличием одновременно резистентности и к карбапенемам. Следует учитывать, что такие изоляты подлежат особому эпидемическому контролю, так как их инфекционная значимость указывает на необходимость индивидуального подбора схем лечения инфекционного процесса, в некоторых случаях с подбором препаратов не только из числа антибиотиков, но из антисептиков и бактериофагов.

Карбапенемы, как и другие β -лактамы антибиотиков, являются бактерицидными ингибиторами синтеза клеточной стенки, благодаря их взаимодействию с пенициллинсвязывающими белками [5]. Имеются сведения о более высокой стабильности карбапенемов при сравнении с другими β -лактамами антибиотиками, что определяет их приоритетность при назначении в случаях инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными бактериями, продуцирующими ESBL [15]. В исследованиях было показано, что все выделенные штаммы *Escherichia*

coli и *Klebsiella pneumoniae* оставались чувствительными ко всем карбапенемам, за исключением эртапенема [12]. Более поздние исследования показали увеличение числа штаммов, резистентных к различным карбапенемам [16]. В отношении меропенема известно, что данный антибиотик активен *in vitro* в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, «атипичных» бактерий, а также многих видов штаммов, устойчивых к иным лекарственным препаратам. В то же время, изменчивость штаммов диктует необходимость определения резистентности бактерий к меропенему вследствие того, что он в настоящее время рассматривается как один из препаратов выбора среди используемых средств при комбинированной терапии карбапенем-устойчивой инфекции (CRE-инфекции) в условиях непрерывной инфузии [17]. Вместе с этим, исследования показали, что резистентность была характерна для ряда микроорганизмов, существовавших более 2 млрд лет [18].

Исходя из этого, не вызывает сомнений важность контроля свойств бактерий, вызывающих гнойные инфекционные процессы у пациентов стационаров.

Цель исследования – определить частоту обнаружения в различном биоматериале ESBL–продуцирующих и карбапенем/меропенем (CRE) устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae* у пациентов многопрофильного педиатрического стационара.

Материалы и методы

Проанализированы результаты микробиологического исследования 37837 проб биологического материала, полученного от пациентов в возрасте от рождения до 18 лет, госпитализированных в многопрофильный стационар г. Москвы с различными заболеваниями. Количество проб из различных локусов представлено в таблице. Как из неё видно, наиболее часто для анализа был взят кал или ректальный мазок, реже – отделяемое верхних и нижних дыхательных путей, моча, кровь, в единичных случаях – плевральная жидкость.

Микробиологические исследования осуществляли согласно требованиям действующего приказа МЗ N 535 от 22 апреля 1985 года. Видовую идентификацию проводили с использованием биохимических тест-систем, хромогенного агара *Chromogenic Agar* (“Condalab”) и дополнительным подтверждением видовой принадлежности

с помощью бактериологического анализатора *BactoScreen* («НПФ Литех», Россия).

Антибиотикорезистентность к карбапенемам (меропенему) оценивали классическим диско-диффузионным методом согласно рекомендациям EUCAST, в том числе методом инактивации карбапенемов (CIM-тестом). Выявление ESBL-продуцирующих штаммов осуществляли методом «двойных дисков» с подтверждением комбинаторным исследованием «ингибиторозащищёнными и незащищёнными цефалоспоридами» согласно методическим рекомендациям «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» от 11.10.2019 года. Для подтверждения специфичности использовали селективный агар *CHROMagar ESBL* (*CHROMagar*, Франция).

Результаты и их обсуждение

Исследование показало разнообразие клинического биоматериала, в котором были выявлены те или иные возбудители. Как представлено в таблице, наиболее часто бактерии были обнаружены в отделяемом слизистой ротовой полости и зева (94% положительных проб), а также в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и трахеобронхиальном аспирате (77%). Меньше всего возбудителей было выявлено в кале и ректальных мазках (16%). В пробах крови частота выявления микроорганизмов была чуть выше – в 17%, из 2718 образца 452 случая, что свидетельствует о генерализации инфекционного процесса у этих детей с развитием сепсиса.

Обращают на себя внимание различия по частоте выявления возбудителей в пробах биоматериала, полученного из дыхательных путей. При высокой частоте обнаружения в отделяемом слизистой ротовой полости и зева (94%) гораздо меньше доля положительных проб биоматериала

из носоглотки (69%) с очень малой долей выявления при анализе плевральной жидкости (25%), что указывает на необходимость поиска дополнительных алгоритмов для детекции возбудителей в содержимом пунктатов, дренажей и полостей абсцессов.

Среди выявленных грамположительных бактерий были обнаружены *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.* с преобладанием *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Из *Streptococcus spp.* были идентифицированы *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и стрептококки α -гемолитической группы. В структуре грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* преобладали *Klebsiella pneumoniae*, значительно реже выявляли *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*. Не ферментирующие бактерии были представлены *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.

Таблица.
Результаты выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов в зависимости от типа исследуемого материала
Table.
The results of the detection of antibiotic-resistant microorganisms, depending on the type of material under study

Исследуемый материал	Всего проб	Из них с положительным результатом	Staphylococcus aureus MRSA из числа положительных проб	Klebsiella pneumoniae, ESBL-продуцирующая, CRE из числа положительных проб			Pseudomonas aeruginosa (неферментирующие), резистентные к меропенему, из числа положительных проб	Другие возбудители из числа положительных проб	
				всего	ESBL	в том числе резистентные к меропенему			
Моча	5051	1297 (26%)	0	246 (19%)	110 (8%)	49 (4%)	15 (1%)	1036 (80%)	Urine
Кровь	2718	452 (17%)	1 (0,2%)	24 (5%)	22 (5%)	15 (3%)	1 (0,2%)	426 (94%)	Blood
Кал, ректальный мазок	21610	3483 (16%)	19 (0,5%)	776 (22%)	277 (8%)	214 (6%)	27 (0,8%)	2661 (76%)	Feces, rectal smear
Мокрота, БАЛ, трахеобронхиальный аспират	310	239 (77%)	14 (6%)	44 (18%)	42 (18%)	18 (8%)	34 (14%)	147 (62%)	Sputum, BALL, tracheobronchial aspirate
Отделяемое слизистой ротовой полости, зева	7130	6692 (94%)	37 (0,6%)	488 (7%)	186 (3%)	88 (1%)	29 (0,4%)	6138 (92%)	Discharge from the oral or pharynx mucosa
Отделяемое слизистой носоглотки, носа	962	663 (69%)	14 (2%)	27 (4%)	16 (2%)	6 (0,9%)	1 (0,2%)	621 (94%)	Nasal mucosa
Плевральная жидкость: пункциаты, дренажи, содержимое абсцессов	56	14 (25%)	0	0	0	0	0	14 (100%)	Pleural fluid: punctates, drains, contents of abscesses
Всего	37837	12840 (34%)	85 (0,7%)	1605 (13%)	653 (5%)	390 (3%)	107 (0,8%)	11043 (86%)	Total
	Total samples	With a positive result of them	Staphylococcus aureus MRSA among the positive samples	Total	ESBL	including those resistant to meropenem	Pseudomonas aeruginosa (non-fermenting), resistant to meropenem, among the positive samples	Other pathogens from among positive samples	Research material
				Klebsiella pneumoniae, ESBL-producing, CRE from among the positive samples					

Klebsiella pneumoniae была обнаружена в 1605 пробах (4,2% от общего числа исследованных проб или 13% из числа положительных проб). Учитывая распространенность антибиотикорезистентности, на следующем этапе данной работы было проведено выявление штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих бета-лактамазу расширенного спектра действия. Фенотипические тесты показали, что 653 (40,7%) из всех изолятов *Klebsiella pneumoniae* были продуцентами ESBL. ESBL-продуцирующие изоляты были выявлены наиболее часто в отделяемом из нижних дыхательных путей (18% – 42 пробы), реже – в кале и ректальных мазках (8% – 227 проб), в моче (8% – 110 проб), в крови (5% – 22 пробы), в отделяемом слизистой ротовой полости и зева (3% – 186 проб). Высокая частота обнаружения резистентных *Klebsiella pneumoniae* в отделяемом нижних дыхательных путей не удивительно, так как этот возбудитель относится к одному из наиболее часто встречаемых микроорганизмов при заболеваниях органов дыхания, поэтому наиболее часто подвергается воздействию антибиотиков с последующим формированием устойчивости.

Растущая частота выявления продуцирующих ESBL штаммов вызывает озабоченность во всем мире не только

из-за неэффективности применяемой антибактериальной терапии, но и из-за возможности горизонтального обмена генами резистентности с патогенами, у которых имеется полирезистентность. В свою очередь это может приводить к серьезным клиническим осложнениям, таким как генерализация инфекционного процесса и сепсиса.

Установлено, что выделение ESBL-продуцирующих микроорганизмов ограничивает терапевтические возможности, в связи с чем данным пациентам неизменно требуется парентеральная антибактериальная терапия. Соответствующее лечение следует назначать незамедлительно, но большинство антибактериальных схем не предполагает воздействия на ESBL-положительные штаммы.

Изучение лекарственной чувствительности к меропенему является неотъемлемой частью диагностического поиска для выбора этиотропной терапии и мониторинга ее эффективности. Среди всех выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae* было обнаружено 390 (24,3%) ESBL-продуцирующих, устойчивых к меропенему. Наибольшая доля меропенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* была обнаружена в отделяемом из нижних дыхательных путей (8% – 18 проб). Однако, наибольшее число таких изолятов

выявлено в содержимом кишечника (кале и ректальных мазках): 214 проб – 6%. Обращает на себя внимание, что число меропенем-устойчивых ESBL-продуцирующих фенотипов было не намного меньше количества чувствительных (non-CRE-ESBL-продуцирующих) штаммов.

Также была обнаружена высокая частота выявления CRE/ESBL-продуцирующих штаммов в пробах крови, где было выделено 15 резистентных изолятов (в 63% от общего числа проб, в которых была выделена *Klebsiella pneumoniae*). В целом, на резистентность штаммов, выделяемых из крови пациентов, исследователи обращали внимание и раньше [19].

Выводы

Исследование показало высокую частоту обнаружения резистентных, в том числе, ESBL-продуцирующих и карбапенем/меропенем (CRE) устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae* у госпитализированных детей. Для предотвращения передачи и распространения антибиотикрезистентных штаммов

Среди респираторных проб 315 штаммов (56,4%) были классифицированы как non-ESBL фенотипы, 132 изолята (23,6%), как ESBL-продуцирующих, но восприимчивых к меропенему и 112 (20%), как CRE/ESBL-продуцирующих фенотипы. Учитывая высокий процент обнаружения CRE-ESBL-продуцирующих фенотипов, является необходимым отслеживание лекарственной чувствительности к меропенему, так как данный препарат является одним из назначаемых для лечения тяжёлых форм инфекционного процесса. Детекция CRE-ESBL-продуцирующих фенотипов вызывает особую озабоченность, поскольку это связано с высоким риском развития осложнений.

необходим постоянный надзор за устойчивостью выявляемых микроорганизмов к противомикробным препаратам. Полученные данные указывают на необходимость поиска новых терапевтических альтернатив для повышения эффективности алгоритмов лекарственной терапии в педиатрии.

Литература | References

- Matiev B.G. Causes of high infant mortality in the Republic of Ingushetia according to the results of the work of the Department of pediatric intensive care of the IRKB. *Collection of scientific papers of the Ingush State University*. 2006;4:176–181. (In Russ.) EDN: AFLQOB.
Матиев Б.Г. Причины высокой детской смертности в Республике Ингушетия по результатам работы отделения детской реанимации ИРКБ. Сборник научных трудов Ингушского государственного университета. 2006;4:176–181. EDN: AFLQOB.
- Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Samoilova E.A. The spread of carbapenemases in gram-negative bacteria in various departments of a children's hospital. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(S5):58–59. (In Russ.) EDN: WIWUVC.
Садеева З.З., Новикова И.Е., Самойлова Е.А. Распространение карбапенемаз у грамотрицательных бактерий в различных отделениях детского стационара. Российский педиатрический журнал. 2023;26(S5):58–59. EDN: WIWUVC.
- Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Usenko D.V. et al. The effectiveness of using nifuroxazide in acute intestinal infections of bacterial etiology in children. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2018;16(2):18–26. (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2018–2–18–26.
Горелов А.В., Николаева С.В., Усенко Д.В. и др. Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей. Инфекционные болезни. 2018;16(2):18–26. doi: 10.20953/1729–9225–2018–2–18–26.
- Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Milyutina L.N., Gorelov A.V. The specifics of antibiotic therapy in children with acute intestinal infections. *Meditinskiy sovet (Medical Council)*. 2016;1(1):98–101. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2016–1–98–101.
Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Милютин Л.Н., Горелов А.В. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. Медицинский совет. 2016;1:98–101. doi: 10.21518/2079–701X-2016–1–98–101.
- Beloborodov V.B., Gruver K.P. [Carbapenems in modern clinical practice]. *RMJ*. 2010;18(17):1037–1042. (in Russ.) EDN: PNBZLT.
Белобородов В.Б., Грувер К.П. Карбапенемы в современной клинической практике. РМЖ. 2010;18(17):1037–1042. EDN: PNBZLT.
- Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (2021)]. Guidelines Version 2021–01, 2021. 225 pp. (in Russ.) (Available at: <https://microbius.ru/library/rekomendatsii-makmah-opredelenie-chuvstvitelnosti-mikroorganizmov-k-antimikrobnym-preparatam-2021-novaya-versiya-2021-01> Accessed: 05.05.2023.)
Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021). Рекомендации МАКМАХ. Версия 2021–01. 2021. 225 с.
- Popov D.A. Comparative characteristics of modern methods for determining carbapenemase production. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):125–133. (in Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2019.2.125–133.
Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):125–133. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.125–133.
- Khrul'nova S.A., Korobova A.G., Fedorova A.V. et al. Detection of genes of acquired carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* isolates isolated from hemocultures of patients with tumors of the blood system. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(1):56–60. (in Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2019.1.56–60.
Хрульнова С.А., Коробова А.Г., Федорова А.В. и др. Детекция генов, приобретенных карбапенемаз у изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(1):56–60. doi: 10.36488/cmasc.2019.1.56–60.
- Zwaluw A., Haan G.N., Pluister K. et al. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost alternative for Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity

- in Gram Negative Rjds. *PLoSOne*. 2015;10(3): e0123690. doi: 10.1371/journal.pone.0123690.
10. Rozanova S.M., Perevalova E. Yu., Sheveleva L.V. et al. Monitoring of the hospital flora of the ICU: dynamics of the spread of microorganisms with multiple resistance (1996–2014). / Ya.B. Beikin, V.V. Fomin, V.A. Shalaev ed. Laboratory diagnostics of infectious and somatic diseases. Yekaterinburg, Graffika Group LLC, 2015. pp. 98–106. (in Russ.) EDN: VFATVN.
Розанова С. М., Перевалова Е. Ю., Шевелева Л. В. и др. Мониторинг госпитальной флоры ОРИТ: динамика распространения микроорганизмов с множественной резистентностью (1996–2014 гг.) / Под ред. Я. Б. Бейкина, В. В. Фомина, В. А. Шалаева // Лабораторная диагностика инфекционных и соматических заболеваний. – Екатеринбург: ООО ГК «Граффика», 2015. – С. 98–106. EDN VFATVN.
 11. Lagun L.V. Extended-spectrum beta-lactamases and their role in formation of antibiotics resistance in etiologic agents of urinary tract infection. *Health and Ecology Issues*. 2012;(3):82–88. (In Russ.) doi: 10.51523/2708–6011.2012–9–3–16.
Лагун Л. В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. Проблемы здоровья и экологии. 2012;3(33):82–88. doi: 10.51523/2708–6011.2012–9–3–16.
 12. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81. doi: 10.1111/j.1469–0691.2011.03570.x.
 13. Shaidullina E. R., Eidelstein M. V., Skleenova E. Yu. et al. Antibiotic resistance of nosocomial carbapenemase-producing Enterobacteriales in Russia: results of surveillance, 2014–2016. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018;20(4):362–369. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2018.4.362–369.
Шайдуллина Э. Р., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacteriales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(4):362–369. doi: 10.36488/cmasc.2018.4.362–369.
 14. Sukhorukova M. V., Edelstein M. V., Ivanchik N. V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2019.2.147–159.
Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Иванчик Н. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147–159. doi:10.36488/cmasc.2019.2.147–159.
 15. Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Bykov A. O. 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: 10.37489/0235–2990–2020–65–5–6–41–69.
Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(5–6):41–69. doi: 10.37489/0235–2990–2020–65–5–6–41–69.
 16. Boronina L. G., Samatova E. V., Blinova S. M. et al. Incidence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the multidisciplinary pediatric hospital. *RMJ*. 2020;3(4):295–301. (In Russ.) doi: 10.32364/2618–8430–2020–3–4–295–301.
Боронина Л. Г., Саматова Е. В., Блинова С. М., Кукушкина М. П., Панова С. А., Устюгова С. С. Частота распространения устойчивых к карбапенемам штаммов грамотрицательных бактерий в многопрофильном детском стационаре. РМЖ. 2020;3(4):295–301. doi: 10.32364/2618–8430–2020–3–4–295–301.
 17. Pascale R., Giannella M., Bartoletti M. et al. Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019Oct;17(10):819–827. doi: 10.1080/14787210.2019.1673731.
 18. Egorov A. M., Ulyashova M. M., Rubtsova M. Y. Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta Naturae*. 2018 Oct-Dec;10(4):33–48.
 19. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence*. 2016 Apr 2;7(3):252–66. doi: 10.1080/21505594.2016.1159366.

VVMUAD

