

Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови

К.С. Тандилова, Г.А. Клясова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Кристина Сергеевна Тандилова kristina.tandilova@gmail.com

Инфекции, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, характеризуются высокой летальностью, достигающей 60 % и более у пациентов с заболеваниями системы крови. Частота этих инфекций неуклонно возрастает, а возможности терапии остаются весьма ограниченными. В данном обзоре представлена характеристика инфекционных осложнений, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, выделены факторы риска возникновения этих инфекций, а также описан алгоритм их лечения.

Ключевые слова: Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, гемобластоз, колонизация, полирезистентные бактерии, инфекция

Для цитирования: Тандилова К.С., Клясова Г.А. Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови. Онкогематология 2019;14(3):77–89.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-77-89

Infectious complications caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders

K.S. Tandilova, G.A. Klyasova

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Mortality rates approaching 60 % have been reported in hematological patients with infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales. The incidence of these infections is rapidly increasing, whereas the therapeutic options are limited. This review represents characteristics of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders, highlights risk factors and management options of these infections.

Key words: carbapenemase-producing Enterobacterales, hemoblastosis, colonization, multidrug-resistant bacteria, infection

For citation: Tandilova K.S., Klyasova G.A. Infectious complications caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with hematological disorders. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):77–89.

Введение

В настоящее время наряду с успехами в лечении больных с заболеваниями системы крови возрастает частота инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными бактериями [1]. Наибольшую угрозу представляют Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. В этих случаях резистентность обусловлена продукцией ферментов — карбапенемаз, которые гидролизуют β-лактамноое кольцо, входящее в структуру молекулы карбапенемов.

Согласно молекулярной классификации R.P. Ambler, предложенной в 1980 г., карбапенемазы входят в состав 3 классов β-лактамаз — А, В и D (табл. 1) [2]. Ферменты классов А и D содержат аминокислотный остаток серина в активном центре и являются сериновыми протеиназами. Класс В объединяет металло-β-лактамазы, в активном центре которых

находятся атомы цинка. Основными представителями карбапенемаз класса А являются КРС (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), класса В — VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), NDM (New Delhi metallo-β-lactamase), IMP (imipenemase), класса D — тип OXA (oxacillinase) с преобладанием OXA-48 у изолятов Enterobacterales.

Наличие карбапенемаз у микроорганизмов определяет их устойчивость ко всем β-лактамам и нередко к препаратам других классов противомикробных средств. Это связано с тем, что большинство генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, локализованы на плазмидах, обмен которыми может происходить между бактериями вследствие горизонтального переноса. Нередко плазмиды могут нести детерминанты устойчивости к антибиотикам различных групп [3, 6].

Таблица 1. Классификация карбапенемаз, продуцируемых *Enterobacteriales* [2–5]

Table 1. Classification of carbapenemases produced by *Enterobacteriales* [2–5]

Молекулярный класс Molecular class	Группы β-лактамазы β-lactamases groups	Тип карбапенемаз, примеры Types of carbapenemases, examples
A	Сериновые Serine	KPC, GES-5, IMI, NMCA, SME
B	Металло-β-лактамазы Metallo-β-lactamases	VIM, NDM, IMP, SIM, GIM, SPM
D	Сериновые Serine	OXA-48, OXA-58, OXA-23

Первое сообщение о выделении *Enterobacteriales* с продукцией ферментов, способных гидролизовать карбапенемы, относится к 1993 г. [7]. Изолят *Enterobacter cloacae* был выделен в 1990 г. из содержимого подкожного абсцесса у больного, находившегося на лечении в госпитале г. Парижа. Этот изолят был устойчивый к имипенему, причем на момент его детекции больной получил только 1 инфузию имипенема. Резистентность к карбапенемам была обусловлена наличием гена, имевшего хромосомную локализацию и ответственного за продукцию новых β-лактамаз класса A – NMCA-тип [8].

Позднее, в 2001 г., поступила информация о детекции изолята *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, имевших плазмидную локализацию гена, которые впервые были обнаружены у *Klebsiella pneumoniae* и выделены от больного в США в 1996 г. [9]. Данному типу карбапенемаз было присвоено название *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Клиническая значимость карбапенемазопродуцирующих микроорганизмов была определена позднее, когда появились публикации о госпитальных вспышках инфекций, вызванных микроорганизмами с подобным механизмом резистентности (рис. 1). Первая вспышка госпитальной инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, была зарегистрирована в 2004 г. в США, затем в 2007 г. – в Израиле [10, 11]. Первое сообщение о вспышке на территории Европы относится к 2009 г. – в Греции, а позднее (в 2011 г.) – в Италии [12, 13]. К настоящему времени *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз встречаются практически повсеместно, и число сообщений об инфекциях, вызванных данными микроорганизмами, неуклонно растет. Следует отметить неоднородность доминирующих типов карбапенемаз в разных географических регионах. Так, в странах Северной и Южной Америки, Италии, Греции преобладают продуценты KPC, в Турции и большинстве регионов России – OXA-48, в Индии – NDM, в странах Азии и Австралии – IMP [3, 6, 14].

Для определения эпидемически значимых клонов бактерий и их генетического родства применяется

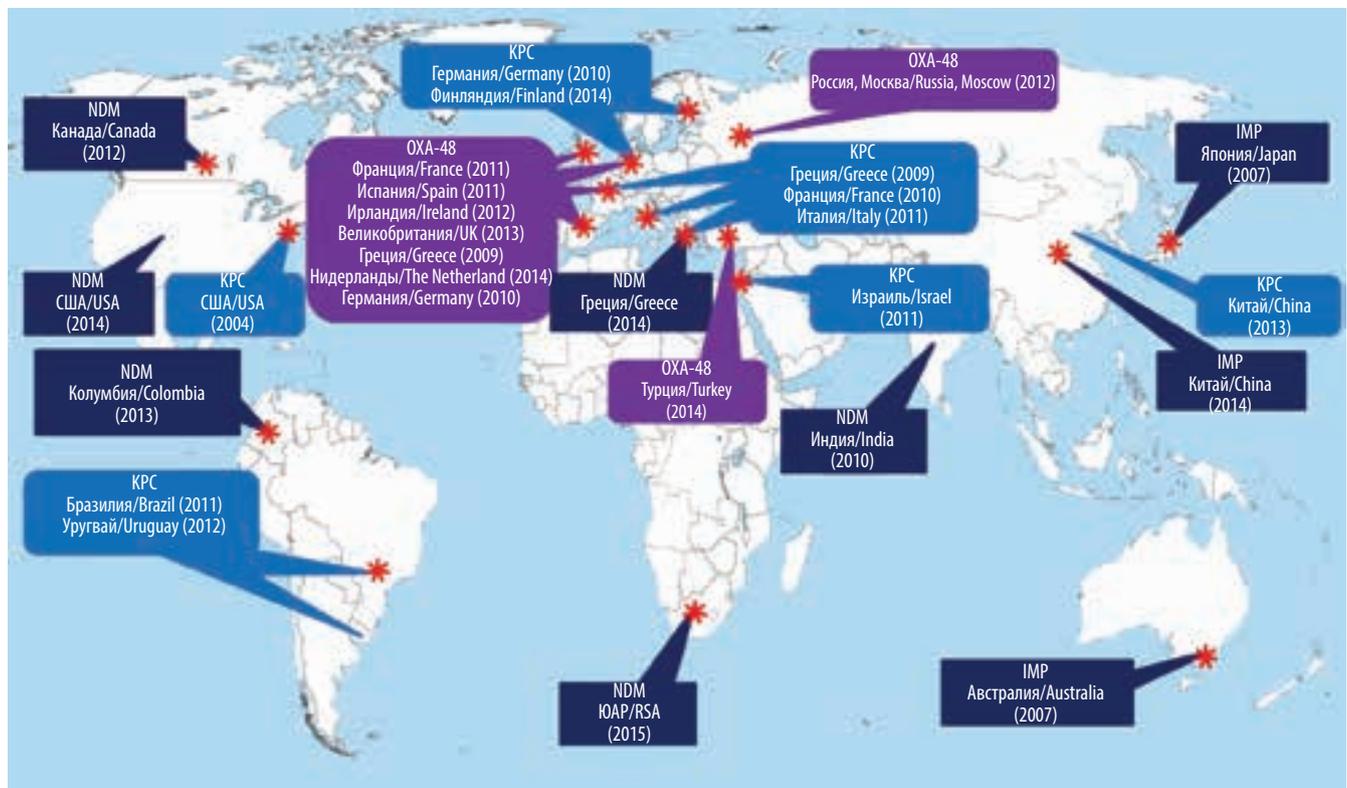


Рис. 1. Сообщения о госпитальных вспышках инфекций, вызванных *Enterobacteriales* с продукцией различных типов карбапенемаз [3, 6, 10–15]
Fig. 1. Hospital outbreak reports of infection caused by *Enterobacteriales* producing various types of carbapenemases [3, 6, 10–15]

метод мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ). Наибольшее значение придается изолятам, принадлежащим к клональной группе 258 (clonal group, CG), которые получили наиболее широкое распространение и определяются как в странах Северной и Южной Америки, так и на территории ряда европейских стран [16]. Для микроорганизмов, принадлежащих к данной генетической линии, характерны быстрое приобретение резистентности к антибиотикам, высокая частота бессимптомного носительства, а инфекции развиваются в основном у тяжелых иммунокомпрометированных больных.

На территории России среди Enterobacterales встречаются продуценты всех глобально распространенных типов карбапенемаз — OXA-48, NDM, VIM, KPC [17–19]. Впервые в России продукция карбапенемаз у Enterobacterales была зарегистрирована у изолята *Escherichia coli* с продукцией металлофермента VIM-4, который был выделен в 2006 г. из мочи больного с черепно-мозговой травмой в Москве [20]. В 2012 г. поступило сообщение о первой госпитальной вспышке инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией OXA-48, которая была зарегистрирована в центре нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко [21]. В 2013 г. Е.П. Баранцевич и соавт. был детектирован металлофермент NDM-1 у изолята *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге, а в 2014 г. другая исследовательская группа из Санкт-Петербурга сообщила о выделении изолятов *K. pneumoniae* и *E. cloacae* с продукцией KPC-2 [22, 23]. Доля изолятов с продукцией карбапенемаз среди Enterobacterales, выделенных в России, составляет 7,8–9,2 % [17, 18]. В России преобладает тип карбапенемаз OXA-48 (75 %), за исключением Санкт-Петербурга, где встречается немалая доля металлоферментов NDM (77 %) [17, 19].

В единичных публикациях, представленных в России и посвященных анализу данных МЛСТ, выявлено генетическое разнообразие изолятов Enterobacterales с продукцией карбапенемаз [17, 24]. Наиболее распространены изоляты, принадлежавшие к сиквенс-типам (sequence type, ST) ST395 (38 %) и ST147 (19 %), которые не входят в CG258 [24]. В Санкт-Петербурге также было отмечено генетическое разнообразие среди Enterobacterales и выделены изоляты, принадлежавшие к CG258 [17].

Характеристика инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови

Больные опухолями системы крови и реципиенты трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) находятся в группе риска развития инфекций, вызванных бактериями с продукцией карбапенемаз. Это обусловлено наличием ряда факторов у этих больных, таких как нейтропения и мукозит, длительный период пребывания в стационаре, частое применение антибиотиков широкого спектра [25, 26].

Причем у данной категории больных частота этих инфекций неуклонно возрастает. Согласно результатам различных исследований доля бактериемии, вызванной карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, у больных с заболеваниями системы крови составила от 5 до 18 % среди грамотрицательных возбудителей инфекций кровотока [26]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в 52 центрах Италии, было отмечено увеличение карбапенемоустойчивых *K. pneumoniae* с 0,4 до 2,9 % в структуре возбудителей инфекций кровотока у реципиентов аллогенных ТГСК в период с 2010 по 2013 г. [25]. Другими исследователями из Италии было показано, что среди *K. pneumoniae*, вызвавших инфекции кровотока, доля карбапенемоустойчивых изолятов возросла с 21,4 до 75,9 % в период с 2010 по 2013 г. [1].

Среди возбудителей инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, преобладают *K. pneumoniae* у больных с заболеваниями системы крови. Основная доля публикаций содержит информацию о продуцентах карбапенемаз KPC, реже — OXA-48 и NDM. Это может быть обусловлено тем, что большинство сообщений поступает из Италии и США, где среди карбапенемаз преобладает тип KPC.

Число публикаций по инфекциям, вызванным карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, у больных с заболеваниями системы крови невелико. В исследовании L. Pagano и соавт. (Италия) было представлено сообщение по 26 больным с бактериемией, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией KPC [27]. Среди пациентов с инфекцией, вызванной продуцентами карбапенемаз, преобладали больные острыми миелоидными лейкозами (53,8 %), причем в полной ремиссии находились 46,1 % больных, а у 73,1 % пациентов на момент развития инфекции была зарегистрирована нейтропения (гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью более 10 дней. Показатели летальности были статистически значимо выше среди больных с бактериемией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, и составили 57,6 % против 14,0 % ($p < 0,0002$) при инфекциях, вызванных иными грамотрицательными возбудителями.

В публикацию I.I. Balkan и соавт. (Турция) были включены 36 больных с бактериемией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз OXA-48 [28]. Летальные исходы статистически значимо чаще отмечались у больных гемобластомами ($p = 0,015$) и имевших нейтропению более 10 дней ($p = 0,044$).

В работе исследовательской группы из Греции были проанализированы 50 случаев бактериемии, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией KPC (96 %) и VIM (4 %), из них 48 (96 %) больных имели гемобластоз, а 2 (4 %) — апластическую анемию [29]. У 37 (74 %) пациентов был диагностирован сепсис, у 13 (26 %) — септический шок. Полимикробная бактериемия была детектирована у 5 (10 %) больных, и наряду

с *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы, одновременно из гемокультуры были выделены *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Prevotella* spp. В 9 (18 %) из 50 случаев удалось установить источник бактериемии, из них в 5 (55,6 %) была катетер-ассоциированная инфекция, в 2 (22,2 %) – пневмония, в 2 (22,2 %) – инфекции мочевыводящих путей. У всех больных ($n = 50$) на момент развития инфекции определялась нейтропения. Медиана пребывания больных в стационаре до развития инфекции составила 22 дня, медиана длительности нейтропении – 10,5 дня. Повторные эпизоды инфекции, вызванной продуцентами карбапенемаз, развились у 8 (16 %) больных. У 84 % изолятов Enterobacterales с продукцией карбапенемаз значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) меропенема превышали 8 мкг/мл. Общая 14-дневная летальность составила 50 %. Летальные исходы были ассоциированы с неразрешенной нейтропенией (отношение рисков (ОР) 19,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,31–160,69; $p = 0,006$), развитием септического шока (ОР 3,04; 95 % ДИ 1,06–8,78; $p = 0,04$) и терапией одним антибиотиком, активным *in vitro* (ОР 3,95; 95 % ДИ 1,23–12,65; $p = 0,02$).

В исследование из США были включены 18 больных гемобластозами и инфекциями кровотока, вызванными карбапенемоустойчивыми микроорганизмами [30]. Из гемокультуры преобладало выделение изолятов *K. pneumoniae* (78 %), далее следовали *E. cloacae* (17 %) и сочетание бактерий (5 %). Большинство изолятов (87,5 %) были продуцентами карбапенемаз группы КРС, из них 90 % принадлежали к CG258, у 43 % изолятов значения МПК меропенема превышали 8 мкг/мл. Повторные эпизоды инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми бактериями, возникли у 2 (11,1 %) больных. Летальные исходы были у 10 (56,0 %) больных, у 9 из них сохранялась нейтропения. В исследовании выжили все пациенты, имевшие длительность нейтропении до 14 дней, и была отмечена гибель всех больных при более длительной нейтропении.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Италии, была представлена характеристика инфекционных осложнений, вызванных продуцентами карбапенемаз у 112 реципиентов ТГСК с 2010 по 2013 г. [25]. Частота развития подобных инфекций у реципиентов аутологичной ТГСК составила 0,4 % (от 0,1 % в 2010 г. до 0,7 % в 2013 г.), аллогенной ТГСК – 2 % (от 0,4 % в 2010 г. до 2,9 % в 2013 г.). У 84 (75 %) больных на момент развития инфекционных осложнений констатировали нейтропению, у 27 (31 %) – реакцию «трансплантат против хозяина», из них у 12 (44,4 %) была кишечная форма. Ведущим проявлением инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, была бактериемия (88,4 %). Летальность в течение 90 дней была статистически значимо выше у реципиентов аллогенной ТГСК в сравнении

с больными после аутологичной ТГСК (70,1 % против 16,0 %; $p < 0,0001$). Статистически значимыми факторами летального исхода при инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми *K. pneumoniae*, явились развитие инфекционного процесса до ТГСК и неадекватная противомикробная терапия.

Факторы риска развития инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови

Согласно международным рекомендациям экспертов ECIL-4 (4th European Conference on Infections in Leukaemia) факторами риска развития инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, являются колонизация слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами, применение антибиотиков широкого спектра в течение последнего месяца, тяжелое состояние больного, обусловленное прогрессией опухоли системы крови или тяжелыми инфекционными осложнениями (сепсис, пневмония), госпитальная инфекция, длительное пребывание в стационаре и/или повторные госпитализации, наличие мочевого катетера, пожилой возраст, а также пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [31].

В исследованиях, посвященных анализу факторов риска развития инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, отводится весомое значение колонизации слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами. У больных с опухолями системы крови под воздействием противоопухолевых препаратов развиваются мукозит и нейтропения, тем самым создаются все условия для транслокации кишечной микрофлоры в кровотоки и развития сепсиса, а применение антибиотиков широкого спектра индуцирует селекцию резистентных микроорганизмов [32–35]. Имеется немало публикаций, оценивающих вероятность развития инфекций кровотока у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника этими бактериями. Частота развития инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, у больных с колонизацией в отделениях гематологии достигала 58 %, в ОРИТ – от 22,6 до 69,0 % в зависимости от категории больных [33, 34].

Вполне определено, что не у каждого больного с колонизацией карбапенемоустойчивыми Enterobacterales развивается инфекция, вызванная данными микроорганизмами. В связи с этим M. Giannella и соавт. (Италия) была создана шкала, оценивающая вероятность развития инфекции у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз на основании факторов риска [35]. В исследование были включены больные терапевтического, хирургического, гематологического, онкологического профилей. Статистически значимыми предикторами развития инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, явились

такие факторы, как пребывание в ОРИТ, наличие гемобластоза, колонизация 2 и более локусов продуцентами карбапенемаз, наличие центрального венозного катетера, проведение искусственной вентиляции легких, парентерального питания, операция на органах брюшной полости, химиотерапия и/или радиотерапия, нейтропения, предшествующая терапия карбапенемами и аминогликозидами. В процессе многофакторного анализа были редуцированы факторы риска и к ним были отнесены пребывание в ОРИТ, абдоминальная операция, химиотерапия и/или радиотерапия, колонизация слизистой оболочки 2 и более локусов (табл. 2). Каждому фактору риска было присвоено определенное количество баллов. Вероятность развития инфекции у больных без факторов риска (0 баллов) составила 4 %, при наличии от 3 до 10 баллов – 26 %, от 11 до 14 баллов – 61 %, от 15 и более – 100 %.

С учетом высоких показателей летальности среди больных после ТГСК с инфекцией, вызванной продуцентами карбапенемаз, экспертами из Италии было предложено оценивать риск неблагоприятного исхода у больных, колонизированных или имевших инфекцию карбапенемоустойчивыми *Enterobacterales*, до выполнения ТГСК и в части случаев рассматривать отсрочку в выполнении трансплантации [36]. В то же время следует отметить, что колонизация слизистых оболочек продуцентами карбапенемаз не была признана экспертами абсолютным противопоказанием к выполнению ТГСК. Позднее A. Forcina и соавт. продемонстрировали возможность «контроля» в стационаре над инфекциями, вызванными *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, что привело к статистически значимому снижению кумулятивной частоты развития подобных инфекций кровотока с 4,6 до 1,6 % ($p = 0,01$) и летальных исходов при этих инфекциях с 62,5 до 16,6 % у больных, которым выполнялась ТГСК [37]. Такое снижение было достигнуто после внедрения в практику дополнительных мер инфекционного контроля и деэскалационного подхода в назначении антибиотиков у пациентов с колонизацией карбапенемазопродуцирующими микроорганизмами. Дополнительные меры инфекционного контроля включали еженедельное взятие мазков со слизистой оболочки прямой кишки в целях мониторинга колонизации полирезистентными бактериями, больных с колонизацией помещали в отдельные палаты, медицинский персонал осуществлял обработку рук антисептическим раствором до и после контакта с больным, ежедневно в палатах проводилась влажная уборка с применением антисептических растворов. При фебрильной нейтропении больным, имевшим колонизацию слизистой оболочки кишечника продуцентами карбапенемаз, назначали комбинацию из 2 и более антибиотиков, активных *in vitro* против изолята, выделенного со слизистой оболочки кишечника (колистин, тигециклин, гентамицин, меропенем, эртапенем) с последующей деэскалацией

Таблица 2. Факторы риска развития инфекции, вызванной карбапенемоустойчивыми *Enterobacterales*, у больных с колонизацией слизистой оболочки данными микроорганизмами (шкала M. Giannella) [35]

Table 2. Risk factors for infection caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales* in patients with colonization of gut by these bacteria (Giannella risk score) [35]

Фактор риска Risk factor	Баллы Scoring point
Пребывание в ОРИТ Admission to ICU	2
Абдоминальная операция Abdominal surgery	3
Химиотерапия и/или радиотерапия Chemotherapy and/or radiotherapy	4
Колонизация слизистой оболочки 2 локусов Colonization at site besides stool	5
Каждый дополнительный локус колонизации Each additional site of colonization	5

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ICU – intensive care unit.

и модификацией противомикробной терапии, если инфекция не была вызвана продуцентами карбапенемаз.

Деколонизация слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз

Имеется ряд публикаций, посвященных деколонизации кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз [38–42]. Во всех случаях до проведения деколонизации исследовали чувствительность *Enterobacterales*, колонизирующих слизистую оболочку кишечника, к противомикробным препаратам и только после этого назначали антибиотик, к которому микроорганизмы были чувствительными *in vitro*. В работе ученых из Израиля были представлены данные 15 больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз [38]. Для эрадикации полирезистентных бактерий со слизистой оболочки кишечника применяли гентамицин в дозе по 80 мг 4 раза в сутки перорально. Медиана длительности приема гентамицина составила 27 дней (7–90 дней). В период применения гентамицина регулярно (1–3 раза в неделю) выполняли микробиологическое исследование мазков со слизистой оболочки кишечника. Деколонизация карбапенемоустойчивых бактерий была достигнута у 66 % больных. Инфекции, вызванные полирезистентными *K. pneumoniae*, развились у 8 (53 %) больных, и в их число вошли не только больные, у которых сохранялась колонизация продуцентами карбапенемаз ($n = 4$), но и пациенты с эрадикацией бактерий со слизистой оболочки кишечника

($n = 4$). У всех больных с персистирующей колонизацией ($n = 4$) был летальный исход.

Позднее теми же исследователями была представлена работа, в которую были включены 50 больных с колонизацией кишечника карбапенемоустойчивыми Enterobacterales [39]. Среди пациентов преобладали больные с заболеваниями системы крови ($n = 34$; 68 %). В большинстве случаев у пациентов определялась колонизация слизистой оболочки кишечника *K. pneumoniae* ($n = 43$; 86 %), далее следовали *E. coli* ($n = 4$; 8 %), *Enterobacter* spp. ($n = 2$; 4 %), *Citrobacter* spp. ($n = 1$; 2 %). В целях эрадикации карбапенемоустойчивых микроорганизмов со слизистой оболочки кишечника применяли гентамицин у 26 (52 %) больных, колистин – у 16 (32 %), сочетание гентамицина и колистина – у 8 (16 %) больных. Исследователи помещали порошок антибиотиков в капсулы, предназначенные для перорального применения. Доза гентамицина составляла по 80 мг 4 раза в сутки, колистина – по 100 мг 4 раза в сутки. Частота деколонизации полирезистентных микроорганизмов была сопоставимой у больных, получавших гентамицин (42 %), колистин (50 %), сочетание обоих препаратов (37,5 %), и была статистически значимо выше, чем в группе контроля со спонтанной эрадикацией (7 %; $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,004$ соответственно). Летальность в группе пациентов, которым проводилась деколонизация, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (22 % против 53 %; $p < 0,001$). Однако сравниваемые группы больных были несопоставимы по ряду показателей. Пациенты, вошедшие в группу контроля, были статистически значимо старше и имели больше коморбидных состояний по сравнению с больными, получавшими антибиотика для деколонизации.

В исследовании из Испании деколонизация изолятов *K. pneumoniae* с продукцией КРС проводилась 44 больным, группу контроля составили 33 пациента [40]. Статистически значимых различий (возраст, тяжелые сопутствующие заболевания) между группами больных не было отмечено. Для деколонизации применяли аминогликозиды (у 63,6 % больных – гентамицин, у остальных – неомидин или стрептомицин). Среди больных, которым назначали антибиотики для деколонизации, в сравнении с группой контроля было зарегистрировано статистически значимо меньше инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (4,5 % против 39,4 %; $p < 0,001$), и летальных исходов (25,0 % против 54,5 %; $p < 0,008$). По результатам многофакторного анализа оказалось, что применение аминогликозида в целях деколонизации Enterobacterales с продукцией карбапенемаз явилось предиктором выживаемости у больных с колонизацией кишечника этими бактериями.

Другое исследование (Италия) включало 50 больных различного профиля и колонизацией слизистой оболочки кишечника *K. pneumoniae* с продукцией

КРС [41]. Все карбапенемоустойчивые изоляты были чувствительными к гентамицину. Частота деколонизации составила 68 %. У 27 (54 %) больных в процессе проведения деколонизации возникли различные инфекции, причем у 18 (67 %) из них – инфекции кровотока, вызванные *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. При анализе летальных исходов оказалось, что число случаев, вызванных карбапенемазопродуцирующими *K. pneumoniae*, было статистически значимо меньше среди больных, у которых достигнута эрадикация этих микроорганизмов на слизистой оболочке кишечника, и составило 15 % против 73 % ($p < 0,001$) при персистирующей колонизации. Общая частота летальных исходов была сопоставимой в обеих группах. В процессе применения гентамицина в целях деколонизации было отмечено, что у 25 % больных появились гентамицинустойчивые изоляты на слизистой оболочке кишечника.

Таким образом, суммируя представленные исследования по деколонизации, следует отметить, что большинство исследований относились к наблюдательным, а не к рандомизированным; не у всех больных была достигнута эрадикация Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, развивались инфекции, у части больных возникала реколонизация этими бактериями, появлялась резистентность к аминогликозидам, использованным для деколонизации, что, в свою очередь, приводило к ограничению в выборе антибиотиков для последующего лечения инфекций. Так, частота реколонизации кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз достигала 30 %, а появление резистентности к аминогликозидам во время их приема для деколонизации составляло 14–25 % [39, 40]. Экспертами Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) не было рекомендовано назначение противомикробных препаратов больным в целях деколонизации карбапенемоустойчивых Enterobacterales со слизистых оболочек [42]. Такое заключение было сделано по причине невысоких показателей эрадикации продуцентов карбапенемаз, высокой частоты реколонизации, отсутствия убедительных данных в пользу статистически значимого снижения частоты инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, и летальности.

Лечение инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Число публикаций по лечению инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, невелико, и в них, как правило, была проанализирована эффективность применения антибиотиков в многопрофильном стационаре, а не у отдельных категорий больных. Полагают, что для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, предпочтительнее назначать сочетание противомикробных

препаратов [43]. Так, по данным ряда исследований, проведенных у больных различных профилей, показатели летальности при монотерапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми микроорганизмами, варьировали от 26,4 до 89,6 %, а при использовании комбинированных режимов терапии — от 13,3 до 58,6 % [44].

На частоту летальных исходов оказывали влияние не только число используемых противомикробных препаратов, но также и локализация инфекционного процесса, тяжесть состояния, профиль больных и другие факторы. В исследование С. de Maio Carrillo и соавт. были включены 127 больных с инфекциями, вызванными карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, из них ведущими были пневмония ($n = 52$; 41,0 %) и инфекция мочевыводящих путей ($n = 51$; 40,2 %) [45]. Летальность среди больных с пневмонией была выше и составила 61,4 % против 27,3 % у больных с инфекциями мочевыводящих путей, причем в лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, у 96,5 % больных был применен 1 антибиотик.

Исследовательской группой INCREMENT была разработана шкала, оценивающая вероятность летального исхода у больных с инфекциями кровотока, вызванными Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (INCREMENT-carbapenemase-producing Enterobacterales, INCREMENT-CPE) [46]. Ретроспективное исследование, проведенное в период с 2004 по 2013 г., включало 468 больных из 37 центров 12 стран Европы. Целью работы явилось определение вероятности летального исхода у больных с инфекциями кровотока, вызванными Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. В этом исследовании доля пациентов ОРИТ составила 36 %, иммунокомпрометированных больных — 16 %. Среди возбудителей инфекции преобладали *K. pneumoniae* (86 %) с продукцией карбапенемаз КРС (75 %). Общая летальность при этих инфекциях в течение 14 и 30 дней была сопоставимой — 35 и 44 % соответственно. Шкала INCREMENT-CPE включала клинические параметры инфекционного процесса, и каждому из этих параметров были присвоены баллы согласно результатам статистического анализа (табл. 3). В шкалу INCREMENT-CPE, помимо клинических характеристик инфекции, были включены шкала Pitt (табл. 4), определяющая вероятность летального исхода при бактериемии, и индекс коморбидности М. Charlson (табл. 5), определяющий вероятность летального исхода в зависимости от возраста, наличия тех или иных коморбидных состояний и их степени тяжести [46–48].

В дальнейшем учеными из Испании было проведено проспективное наблюдательное исследование на базе крупной университетской клиники, целью которого было создание алгоритма противомикробной терапии на основании объединения шкалы М. Giannella, разработанной для определения вероятности развития инфекции у больных с колонизацией Enterobacterales

Таблица 3. Оценка вероятности летального исхода при инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (шкала INCREMENT-CPE) [46]

Table 3. Evaluation of the probability of death in patients with infection caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (INCREMENT-CPE score) [46]

Показатель Variable	Баллы Scoring point
Тяжелый сепсис или септический шок в дебюте инфекции Severe sepsis or septic shock	5
Баллы по шкале Pitt ≥ 6 Pitt score ≥ 6	4
Индекс коморбидности М. Charlson ≥ 2 Charlson comorbidity index ≥ 2	3
Источник бактериемии вне органов мочевыводящей системы и билиарного тракта Source of bloodstream infection other than urinary or biliary tract	3
Неадекватная стартовая противомикробная терапия Inappropriate early targeted therapy	2

Таблица 4. Оценка вероятности летального исхода при бактериемии (шкала Pitt) [47]

Table 4. Evaluation of the probability of death in patients with bloodstream infection (Pitt score) [47]

Показатель Variable	Баллы Scoring point
Температура: Temperature:	
35,1–36 или 39,0–39,9 °C 35,1–36 or 39,0–39,9 °C	1
≤ 35 или ≥ 40 °C ≤ 35 or ≥ 40 °C	2
Гипотензия (систолическое давление < 90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах) Hypotension (systolic blood pressure < 90 mm Hg or vasopressor requirement)	2
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	2
Остановка сердечной деятельности Cardiac arrest	4
Ментальный статус: Mental status:	
дезориентация disorientation	1
ступор stupor	2
кома coma	4

с продукцией карбапенемаз, и шкалы INCREMENT-CPE, определяющей вероятность летального исхода у больных с инфекцией, вызванной этими микроорганизмами [49]. С этой целью была исследована колонизация слизистой оболочки кишечника у 903 больных,

Таблица 5. Индекс коморбидности M. Charlson [48]

Table 5. M. Charlson comorbidity index [48]

Показатель Variable	Баллы Scoring point
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	1
Хроническая сердечная недостаточность Congestive heart failure	
Заболевание периферических сосудов Peripheral vascular disease	
Деменция Dementia	
Цереброваскулярное заболевание Cerebrovascular disease	
Хроническое обструктивное заболевание легких Chronic obstructive pulmonary disease	
Системное заболевание соединительной ткани Connective tissue disease	
Язвенная болезнь Ulcer disease	
Нарушение функции печени легкой степени Mild liver disease	
Возраст* Age*	
Сахарный диабет Diabetes	2
Гемиплегия Hemiplegia	
Нарушение функции почек умеренной или тяжелой степени Moderate or severe renal disease	
Солитарная опухоль без метастазов Solid tumor without metastases	
Лейкоз Leukemia	
Лимфома Lymphoma	3
Нарушение функции печени умеренной или тяжелой степени Moderate or severe liver disease	
Солитарная опухоль с метастазами Metastatic solid tumor	6
Синдром приобретенного иммунодефицита Acquired immunodeficiency syndrome	

*Добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 49 лет (50–59 лет – 1 балл, 60–69 – 2 балла и т.д.).

*1 point is added for each 10 years of life after 49 years (50–59 years – 1 point, 60–69 – 2 points and etc.).

находившихся в ОРИТ, отделениях терапии и хирургии. Колонизация продуцентами карбапенемаз была определена лишь у 94 (10 %) из 903 пациентов. У этих больных дополнительно были выполнены микробиологические исследования мочи, мазков со слизистой оболочки респираторного тракта, хронических язв кожи. Таким образом, из 94 больных, колонизированных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у 42 (44,7 %) больных возникла инфекция, вызванная продуцентами карбапенемаз, у 34 (36,2 %) – инфекционный процесс был обусловлен другими возбудителями, а у 18 (19,1 %) – не было зарегистрировано инфекционных осложнений.

В ходе исследования были выделены 2 группы больных: низкого и высокого риска развития инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, на основании шкалы M. Giannella по факторам риска возникновения инфекции и результатам статистического анализа [35]. В группу низкого риска развития инфекции были отнесены больные, имевшие сумму баллов по шкале M. Giannella от 0 до 6, и вероятность развития инфекции у них составляла всего 6,3 %. В группу высокого риска вошли больные, имевшие ≥ 7 баллов с вероятностью развития инфекции 84,8 %. Далее были выделены 2 группы риска летального исхода по шкале INCREMENT-CPE среди больных с инфекцией, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз [46]. Общая 30-дневная летальность составила 21,3 % у больных, входивших в группу низкого риска летального исхода и имевших от 0 до 7 баллов по шкале INCREMENT-CPE, в то время как в группе высокого риска, насчитывавшей от 8 до 15 баллов по шкале INCREMENT-CPE, летальность достигала 73,1 % ($p < 0,008$). На основании полученных данных был разработан алгоритм лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (рис. 2). У больных, имевших по шкале M. Giannella < 7 баллов (низкий риск), была рекомендована стандартная тактика назначения антибиотиков при развитии инфекции. В случае, если больной относился к группе с низкой вероятностью летального исхода по шкале INCREMENT-CPE, а сумма баллов по шкале M. Giannella составляла ≥ 7 , было рекомендовано лечение одним антибиотиком, активным в отношении Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. При высоком риске летального исхода, независимо от суммы баллов по шкале M. Giannella, была рекомендована терапия сочетанием антибиотиков, активных против полирезистентных микроорганизмов. При отсутствии инфекции и высоком риске развития инфекционных осложнений (число баллов по шкале M. Giannella ≥ 7) было рекомендовано проводить строгий инфекционный контроль в стационаре.

Следует отметить, что, несмотря на устойчивость бактерий к карбапенемам, их назначение допустимо больным с инфекциями, вызванными карбапенемостойчивыми бактериями, если значения МПК

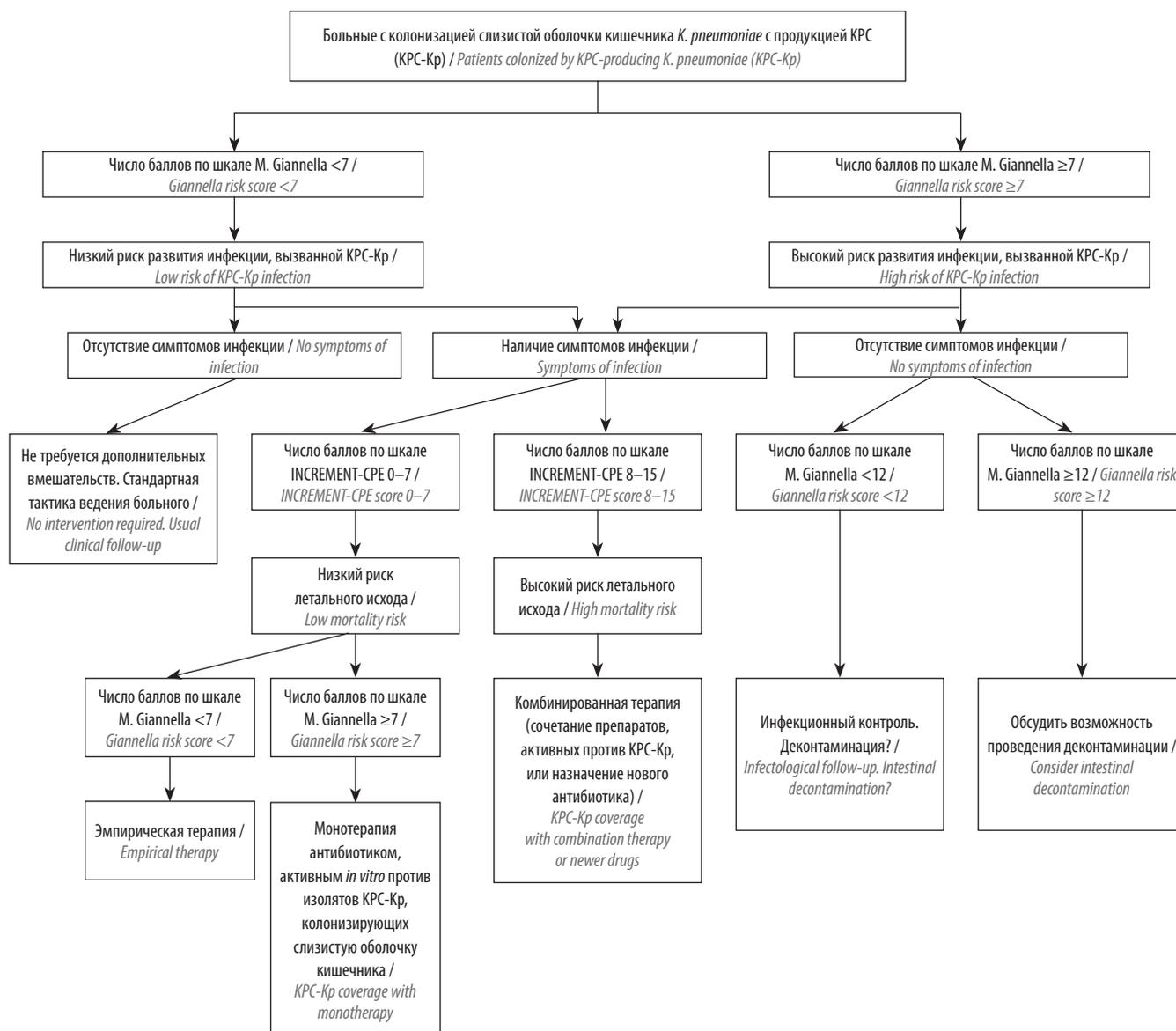


Рис. 2. Алгоритм антимикробной терапии у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз КРС (КРС-Кр) и инфекцией [35, 46, 49]

Fig. 2. Management algorithm for patients with colonization of gut by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) and infection [35, 46, 49]

меропенема составляют от 8 мкг/мл и менее при исследовании чувствительности изолята [43, 44, 50]. Другими исследователями было отмечено, что оптимизация фармакокинетики и фармакодинамики за счет пролонгированной инфузии высоких доз меропенема под контролем концентрации препарата в крови позволяла улучшить результаты терапии инфекций, вызванных КРС-продуцирующими изолятами *K. pneumoniae* с МПК меропенема 32–64 мкг/мл [51, 52].

Для лечения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, допустимо одновременное назначение 2 карбапенемов. Данная гипотеза основана на синергизме действия меропенема и эртапенема *in vitro* [53]. Молекула карбапенемаз обладает большей аффинностью к эртапенему. В то время

как эртапенем связывается с карбапенемазами, микроорганизм-возбудитель еще не успевает выработать достаточное количество нового фермента, и активность второго карбапенема проявляется в полной мере в отношении инфекционного агента. Учеными из Италии были проанализированы 48 эпизодов инфекции, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, у больных ОРИТ различного профиля [54]. Из них у 52,1 % больных была пневмония, у 18,7 % – интраабдоминальные инфекции, у 16,7 % – катетер-ассоциированные инфекции кровотока, у 12,5 % – инфекции кровотока, у 6,2 % – инфекции мочевыводящих путей, у 2,1 % – инфекции кожи и мягких тканей. Пациенты получали различные режимы антимикробной терапии, включавшие 2 карбапенема в сочетании с иными антибиотиками

(колистин, гентамицин, тигециклин). Больным, включенным в группу контроля, не назначали карбапенемы, и лечение им проводилось сочетанием других антибиотиков (колистин, гентамицин, тигециклин). У пациентов, которым применяли 2 карбапенема одновременно, частота летальных исходов была статистически значимо ниже по сравнению с больными, получавшими иные комбинации антимикробных препаратов (29,2 % против 47,9 %; $p = 0,04$).

Помимо карбапенемов для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, применяют полимиксины, аминогликозиды, а также тигециклин, фосфомицин. Следует отметить, что все перечисленные препараты проявляют невысокую активность *in vitro* (30–40 %) в отношении Enterobacterales с продукцией карбапенемаз [55].

Среди новых препаратов, доступных в клинической практике для лечения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, следует отметить новый антибиотик — цефтазидим/авибактам. Данный препарат активен в отношении изолятов, продуцирующих сериновые β -лактамазы (AmpC, β -лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы КРС-тип и OXA-48-тип), и не проявляет активность в отношении металлоферментов класса B [56]. В публикации о применении цефтазидима/авибактама у больных с заболеваниями системы крови и бактериемией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз OXA-48, отмечалась более высокая частота излечений в течение 14 дней по сравнению с больными, которым проводили терапию иными антибиотиками (85,7 % против 34,8 %; $p = 0,031$) [57]. В этом исследовании у больных с заболеваниями системы крови во всех случаях цефтазидим/авибактам применяли в сочетании с иными препаратами (аминогликозид, карбапенем, фосфомицин, тигециклин, колистин). Длительность применения антибиотиков была статистически значимо меньше у больных, получавших цефтазидим/авибактам (8 дней против 18 дней; $p = 0,03$).

По результатам многоцентрового исследования (Италия) представлены данные по лечению цефтазидимом/авибактамом 104 больных с бактериемией, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией КРС [58]. Медиана от положительной гемокультуры

до назначения цефтазидима/авибактама составила 7 дней (3–9 дней). До назначения цефтазидима/авибактама всем больным проводили лечение сочетанием разных антибиотиков (колистин, тигециклин, фосфомицин, гентамицин, карбапенем, сочетание карбапенемов). Применение цефтазидима/авибактама у большинства пациентов (79 %) было в сочетании с иными антимикробными препаратами (колистин, тигециклин, гентамицин/амикацин, фосфомицин). Летальность в течение 30 дней была статистически значимо ниже, если в сочетание противомикробных препаратов, используемых для лечения, входил цефтазидим/авибактам, и составила 36,5 % против 55,8 % ($p = 0,005$) без этого антибиотика. По данным многофакторного анализа предикторами летального исхода явились септический шок, нейтропения, индекс коморбидности M. Charlson ≥ 3 , проведение искусственной вентиляции легких. Предиктором выживаемости был определен единственный фактор — применение цефтазидима/авибактама в лечении.

Заключение

У больных с заболеваниями системы крови часто развития инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми Enterobacterales, варьирует от 5 до 18 %, летальность достигает 60 % и более. В спектре возбудителей инфекций преобладают *K. pneumoniae*, тип карбапенемаз вариабельный и зависит от географического региона. Ведущим фактором возникновения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови является колонизация слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами, и вероятность развития инфекции среди этих больных достигает 60 %. Основное проявление инфекционного процесса — инфекция кровотока. Лечение инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, представляет большую проблему, поскольку возможности лечения таких инфекций крайне ограничены, и предпочтение следует отдавать сочетанию противомикробных средств, назначаемых согласно результатам чувствительности микроорганизма и с учетом детекции типа карбапенемаз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trecarichi E.M., Pagano L., Martino B. et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in oncological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol* 2016;91(11):1076–81. DOI: 10.1002/ajh.24489.
2. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289(1036):321–31.
3. Lee C.R., Lee J.H., Park K.S. et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol* 2016;7:895. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00895.
4. Chiu S.K., Ma L., Chan M.C. et al. Carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: dissemination and increasing resistance of carbapenemase producers during 2012–2015. *Sci Rep* 2018;8(1):8468. DOI: 10.1038/s41598-018-26691-z.

5. Evans B.A., Amyes S.G. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):241–63. DOI: 10.1128/CMR.00117-13.
6. Nordmann P., Naas T., Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1791–8. DOI: 10.3201/eid1710.110655.
7. Nordmann P., Mariotte S., Naas T. et al. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):939–46. DOI: 10.1128/AAC.37.5.939.
8. Naas T., Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. *PNAS* 1994;91(16):7693–7.
9. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(4):1151–61. DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
10. Woodford N., Tierno P.M. Jr, Young K. et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4793–9. DOI: 10.1128/AAC.48.12.4793-4799.2004.
11. Leavitt A., Navon-Venezia S., Chmelnitsky I. et al. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(8):3026–9. DOI: 10.1128/AAC.00299-07.
12. Maltezou H.C., Giakkoupi P., Maragos A. et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infect* 2009;58(3):213–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.01.010
13. Mezzatesta M.L., Gona F., Caio C. et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* infections in two Sicilian hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1444–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03572.x.
14. van Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017;8(4):460–9. DOI: 10.1080/21505594.2016.1222343.
15. French C.E., Coope C., Conway L. et al. Control of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect* 2017;95(1):3–45. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.10.006
16. Pitout J.D.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(10):5873–84. DOI: 10.1128/AAC.01019-15.
17. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Ершова Т.А. и др. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия* 2016;61;11–12;28–38. [Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A. et al. Prevalence and antibiotic resistance of carbapenemase-producing gram-negative bacteria in Saint Petersburg and some other regions of the Russian Federation. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2016;61;11–12;28–38. (In Russ.)].
18. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017;19(1);49–56. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017;19;1:49–56. (In Russ.)].
19. Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология* 2017;17(1):36–41. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-36-41. [Edelstein M.V., Zhuravlev V.S., Shek E.A. Prevalence of nosocomial strains *Enterobacteriaceae* have carbapenemases in Russia. *Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Njvaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya = Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Chemistry. Biology. Ecology* 2017;17(1):36–41 (In Russ.)].
20. Shevchenko O.V., Mudrak D.Y., Skleenova E.Y. et al. First detection of VIM-4 metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):E214–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03827.x.
21. Sukhorukova M., Savochkina J., Alexandrova I. et al. First outbreak of carbapenem-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia. 22nd European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012, March 31–Apr 3. London, United Kingdom. Available at: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=5700.
22. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E. et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(5):1204–6. DOI: 10.1093/jac/dks503.
23. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(2):152–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
24. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Y. et al. *In vitro* activities of avibactam combinations with ceftazidime and aztreonam against clinical *Enterobacteriaceae* isolates recovered from hospitalized patients in Russia: results of the national surveillance. 27th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2017, Apr 22–25. Vienna, Austria. Available at: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=51875.
25. Girmenia C., Rossolini G.M., Piciocchi A. et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(2):282–8. DOI: 10.1038/bmt.2014.231.
26. Pouch S.M., Satlin M.J. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence* 2017;8(4):391–402. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213472.
27. Pagano L., Caira M., Trecarichi E.M. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies. *Emerg Infect Dis* 2014;20(7):1235–6. DOI: 10.3201/eid2007.130094.
28. Balkan I.I., Aygün G., Aydın S. et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival. *Int J Infect Dis* 2014;26:51–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.05.012.
29. Tofas P., Skiada A., Angelopoulou M. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(4):335–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.011.
30. Satlin M.J., Calfee D.P., Chen L. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):799–806. DOI: 10.3109/10428194.2012.723210.
31. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European

- Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.
32. Papanicolas L.E., Gordon D.L., Wesselingh S.L., Rogers G.B. Not just antibiotics: is cancer chemotherapy driving antimicrobial resistance? *Trends Microbiol* 2018;26(5):393–400. DOI: 10.1016/j.tim.2017.10.009.
 33. Tischendorf J., de Avila R.A., Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review. *Am J Infect Control* 2016;44(5):539–43. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.12.005.
 34. Micozzi A., Gentile G., Minotti C. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9.
 35. Giannella M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G. 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):1357–62. DOI: 10.1111/1469-0691.12747.
 36. Girmenia C., Viscoli C., Piciocchi A. et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement. *Haematologica* 2015;100(9):e373–6. DOI: 10.3324/haematol.2015.125484.
 37. Forcina A., Baldan R., Marasco V. et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(1):114–9. DOI: 10.1038/bmt.2016.234.
 38. Zuckerman T., Benyamini N., Sprecher H. et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(9):1226–30. DOI: 10.1038/bmt.2010.279.
 39. Oren I., Sprecher H., Finkelstein R. et al. Eradication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial. *Am J Infect Control* 2013;41(12):1167–72. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.04.018.
 40. Machuca I., Gutierrez-Gutierrez B., Perez Cortes S. et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(11):3242–9. DOI: 10.1093/jac/dkw272.
 41. Tascini C., Sbrana F., Flammini S. et al. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):1972–6. DOI: 10.1128/AAC.02283-13.
 42. Tacconelli E., Mazzaferri F., Marie de Smet A. et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonisation of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect* 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.01.005.
 43. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322–8. DOI: 10.1128/AAC.02166-13.
 44. Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(2). DOI: 10.1128/CMR.00079-17.
 45. de Maio Carrilho C.M.D., Marques de Oliveira L., Gaudereto J. et al. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections and risk factors associated with outcome. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):629. DOI: 10.1186/s12879-016-1979-z.
 46. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc* 2016;91(10):1362–71. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024.
 47. Hilf M., Yu V.L., Sharp J. et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87(5):540–6. DOI: 10.1016/S0002-9343(89)80611-4.
 48. Charlson M.E., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245–51. DOI: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
 49. Cano A., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I. et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis* 2018;66(8):1204–10. DOI: 10.1093/cid/cix991.
 50. Tumbarello M., Trecarichi E.M., De Rosa F.G. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2133–43. DOI: 10.1093/jac/dkv086.
 51. Pea F., Della Siega P., Cojutti P. et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(2):255–8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.018.
 52. Del Bono V., Giacobbe D.R., Marchese A. et al. Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: should we get to the PK/PD root of the paradox? *Virulence* 2017;8(1):66–73. DOI: 10.1080/21505594.2016.1213476.
 53. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):3002–4. DOI: 10.1128/AAC.01420-10.
 54. De Pascale G., Martucci G., Montini L. et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. *Crit Care* 2017;21(1):173. DOI: 10.1186/s13054-017-1769-z.
 55. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 2. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 1067–1113. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Program treatment of blood system disorders. 2nd edn. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1067–1113. (In Russ.)].
 56. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(1):24–34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multi-drug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(1):24–34. (In Russ.)].
 57. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P. et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017;59:118–23. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
 58. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Corona A. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):355–64. DOI: 10.1093/cid/ciy492.

Вклад авторов

К.С. Тандилова: разработка концепции и дизайна, написание текста статьи;

Г.А. Клясова: разработка концепции и дизайна, написание текста статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

K.S. Tandilova: article concept and design development, article writing;

G.A. Klyasova: article concept and design development, article writing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.С. Тандилова/K.S. Tandilova: <https://orcid.org/0000-0003-3414-9316>

Г.А. Клясова/G.A. Klyasova <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.