

УДК 616.94-053.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.8

EDN: JJTKOI

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ K1. PNEUMONIA И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ© Яковлева Е.Е.^{1,2}, Белецкая Ю.А.¹, Яковлев А.В.¹, Шабанов П.Д.²¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2²Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12*Резюме*

Цель. В связи со значительным распространением в последнее десятилетие инфекций, вызванных Gr(-) резистентной нозокомиальной флорой, осветить вопросы терапии септических форм клебсиеллезной внутрибольничной инфекции, в том числе у новорожденных детей и детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ).

Методика. Сбор и анализ результатов современных научных исследований по данной проблеме.

Результаты. Резистентность нозокомиальных штаммов энтеробактерий к β-лактамным антибактериальным препаратам является одной из значимых проблем современности. Антибактериальная терапия септического процесса клебсиеллезной этиологии вызывает затруднения, особенно у недоношенных детей, и зачастую является терапией «off-label» (вне инструкции). Приведенные свидетельства проблемы антибиотикорезистентности дают основание обратить внимание на антибактериальные препараты из групп полимиксинов и производных фосфоновой кислоты.

Заключение. Разработка новых направлений и методов лечения, а также эффективных схем антибактериальной терапии клебсиеллезной инфекции в условиях возрастающей резистентности K1. pneumoniae к большинству современных антибактериальных препаратов является актуальной задачей современной клинической фармакологии.

Ключевые слова: Klebsiella pneumoniae, антибактериальная резистентность, нозокомиальные инфекции, новорожденные, антибиотикотерапия

KL. PNEUMONIA ANTIBIOTIC RESISTANCE AND MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN NEWBORNSYakovleva E.E.^{1,2}, Beletskaya Yu.A.¹, Yakovlev A.V.¹, Shabanov P.D.²¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., 194100, St. Petersburg, Russia²Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. Due to the significant spread in the last decade of infections caused by Gr(-) resistant nosocomial flora, to highlight the issues of therapy of septic forms of klebsiella nosocomial infections, including newborns and children with very low and extremely low body weight.

Methods. Collection and analysis of the results of modern scientific research on this problem.

Results. The resistance of nosocomial strains of enterobacteria to beta-lactam antibacterial drugs is one of the significant problems of our time. Antibacterial therapy of the klebsiella septic process causes difficulties, especially in premature infants, and is often an "off-label" therapy. The evidence of the problem of antibiotic resistance gives reason to pay attention to antibacterial drugs from the groups of polymyxins and phosphonic acid derivatives.

Conclusions. The development of new directions and methods of treatment, as well as effective schemes of antibacterial therapy of klebsiella infection in conditions of increasing resistance of K1. pneumoniae to most modern antibacterial drugs is an urgent task of modern clinical pharmacology.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, nosocomial infections, newborns, antibiotic therapy

Введение

Недоношенные новорожденные являются группой риска по развитию инфекционных осложнений и развитию сепсиса, что обусловлено морфофункциональной незрелостью, метаболическими нарушениями, гипоксией в антенатальном периоде, высокой частотой проведения инвазивных процедур в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Традиционно выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис [7, 8, 11].

Считается, что ранний неонатальный сепсис (Early Onset Neonatal Sepsis, EONS) развивается в первые 72 часа после рождения вследствие трансплацентарного или восходящего инфицирования материнской условно-патогенной флорой. Среди факторов риска развития EONS на первом месте располагаются хориоамниониты и вагинальные материнские инфекции [7]. При этом доказано, что лабораторно-подтвержденные материнские инфекции достоверно увеличивают риск развития EONS. Некоторые бактерии могут достигать плода через материнский кровоток, несмотря на плацентарные защитные механизмы, вызывая трансплацентарную инфекцию. В развитых странах основными возбудителями EONS являются гемолитические стрептококки группы В, кишечная палочка, коагулазонегативные стафилококки, гемофильная палочка и листерии [8].

Поздний неонатальный сепсис (Late Onset Neonatal Sepsis, LONS) развивается в период от 4 до 90 дней жизни по сути являясь нозокомиальным. Среди возбудителей LONS выделяют: коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, кишечную палочку, клебсиеллы, синегнойную палочку, энтеробактерии, грибы рода кандиды, гемолитические стрептококки гр. В, ацинетобактер, анаэробы, редко серации [8, 10, 18, 20]. Факторы риска развития LONS фактически идентичны таковым для развития любой другой внутрибольничной инфекции. Развитие позднего сепсиса, как правило, ассоциируется с недоношенностью, длительным нахождением ребенка в условиях стационара, использованием инвазивных методов лечения, что фактически позволяет расценивать его как проявление инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи/

Особенности течения клебсиеллезного сепсиса

Группу риска по развитию клебсиеллезного сепсиса составляют недоношенные дети с очень низкой и экстремальной массой тела при рождении, недостаточность иммунной системы у которых выражена в наибольшей мере. Однако не меньшее значение в формировании и развитии септического процесса имеют и фенотипические особенности возбудителя.

Одним из ранних признаков клебсиеллезного сепсиса является тромбоцитопения. Несмотря на то, что тромбоцитопения регистрируется и при неонатальном сепсисе другой этиологии, чаще всего она регистрируется именно при сепсисе, вызванном *Kl. pneumoniae*. Лихорадка не является обязательным проявлением клебсиеллезного сепсиса, чаще всего он протекает без повышения температуры тела. В диагностике неонатального сепсиса клебсиеллезной природы особое значение приобретают лабораторные маркеры синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Наибольшей чувствительностью и специфичностью в этом плане обладают С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин.

Клебсиеллезный сепсис может быть молниеносным, но без выраженного токсикоза, характерен для недоношенных новорожденных. Для данного вида сепсиса характерно угнетение ЦНС, деструктивная пневмония, гнойные очаги в кишечнике, оболочках головного мозга. Тяжесть состояния усугубляется развитием септического шока, декомпенсацией ДВС-синдрома.

Kl. Pneumoniae и механизмы антибиотикорезистентности

Негативным трендом последних лет является глобальное распространение множественной устойчивости возбудителей септического процесса к основным группам антибактериальных препаратов [9, 12, 14]. В последние годы подтверждено появление устойчивости к таким антибиотикам резерва как карбапенемы у возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*, в значительной части это касается и бактерий вида *Klebsiella* [14, 16, 21, 23].

Kl. pneumoniae является широко распространенным в природе представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Бактерии данного вида встречаются в поверхностных водах, на растениях, в почве, а также колонизируют слизистые оболочки тонкого кишечника, урогенитальный тракт и

верхние отделы респираторного тракта млекопитающих, в том числе и человека [6]. Микробы рода клебсиелла являются условно патогенными микроорганизмами; частота носительства клебсиелл в кишечнике здоровых взрослых колеблется в диапазоне от 3,8 до 21,1%, а у детей грудного возраста достигает 69,7-87,5% [21]. В то же время, у детей групп риска (недоношенные, пациенты ОРИТ, иммунодефицитные состояния, пороки развития и др.) клебсиеллы часто формируют инфекционный процесс [6, 7, 10]. В большинстве случаев возбудителем заболевания является *Kl. pneumoniae*.

Kl. Pneumoniae – один из наиболее часто регистрируемых возбудителей нозокомиальных инфекций у новорожденных детей [6, 9, 10, 13]. В Российской Федерации, как и во всем мире, данный микроорганизм является актуальным госпитальным патогеном и вызывает широкий спектр заболеваний человека: поражение респираторного тракта, инфекции мочевыводящих путей, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, кожные инфекции, первичные абсцессы печени и бактеремию [12, 24, 27]. *Kl. pneumoniae* входят в группу «ESKAPE» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp*), включающую антибиотико-устойчивые патогены [29].

Особенность клебсиелл состоит в том, что данные бактерии способны длительно сохраняться во внешней среде, что в свою очередь дает возможность к формированию в стационарных условиях клонов с множественной лекарственной устойчивостью, а также устойчивостью к дезинфектантам. Госпитальные штаммы клебсиелл при этом характеризуются полирезистентностью к антимикробным препаратам, что связано с большой частотой синтеза бактериями бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [3, 4, 9, 12, 14].

Клебсиеллезная инфекция сохраняет свою актуальность в связи с широким распространением полирезистентных штаммов и появлением у *Kl. pneumoniae* ряда новых факторов патогенности, что связано со способностью микроба быстро приобретать и обмениваться генами вирулентности и антибиотикорезистентности. В настоящее время *Kl. pneumoniae* представлены двумя дискретными эволюционными ветвями: классическими и гипервирулентными клебсиеллами [21]. Классические *Kl. pneumoniae* вызывают заболевания у людей младенческого и пожилого возраста, а также у лиц с ослабленным иммунитетом, часто ассоциированы с внутрибольничными инфекциями и характеризуются широким спектром антибиотикорезистентности [3, 4]. На примере *Kl. pneumoniae* показательно представить механизмы развития резистентности к β -лактамным антибиотикам – группе антибактериальных средств, являющимися препаратами выбора для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных возбудителями семейства Enterobacteriaceae.

Известно, что устойчивость к антибактериальным препаратам обусловлена наличием у бактерий генов бета-лактамаз, интегронов и других генетических детерминант [1, 4]. В Российской Федерации описаны множественно устойчивые клинические штаммы клебсиелл, в том числе резистентные к цефалоспорином и карбапенемам, что обусловлено наличием у них бета-лактамаз СТХ-М-, ТЕМ-, ОХА-48-, NDM- и КРС-типов [3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 28]. Устойчивость к карбапенемам обеспечивается путем продукции различных вариантов ферментов, гидролизующих антибиотик – карбапенемаз, которые кодируются плазмидными генами. Долгое время основным карбапенем-резистентным (карба-Р) клоном *Kl. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью признавали ST258-клон, продуцирующий карбапенемазу КРС [21]. В настоящее время к числу глобально диссеминированных относятся и другие клоны с множественной лекарственной устойчивостью, включая ST14/15, ST17/20, ST43, ST147, ST395, а также ST307-клон, который приобрел значимость сравнительно недавно [30]. Для перечисленных клонов характерно носительство разнообразных карбапенемаз, в том числе КРС, ОХА-48, NDM-1 и VIM-1. Кроме того, такие клоны как, например, ST23 могут включать гипервирулентные изоляты *Kl. pneumoniae* [19, 22, 25].

Таким образом, одной из значимых проблем сегодня является высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к β -лактамным антибактериальным препаратам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России превышает 70%, главным образом вследствие распространения бета-лактамаз расширенного спектра. В 2015-2016 гг. большинство изолятов являлись резистентными к оксимино-бета-лактамам: цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму и азтреонаму. Продукция БЛРС выявлена у 67,8% изолятов. Отмечается также отчетливая тенденция к повышению уровня резистентности нозокомиальных энтеробактерий к карбапенемам: имипенему, меропенему, эртапенему, в том числе опосредованной продукцией различных карбапенемаз: сериновых карбапенемаз группы ОХА-48, группы КРС и металло- β -лактамаз группы NDM-1 [2].

Особую обеспокоенность вызывает появление и глобальное распространение отдельных клонов *Kl. pneumoniae* высокого риска, которые обладают множественной лекарственной устойчивостью; госпитальная циркуляция таких клонов может сопровождаться крупными вспышками

жизнеугрожающих инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) с высокой летальностью [26]. В первую очередь это относится к карба-Р *Kl. pneumoniae*, поскольку устойчивость к карбапенемам в большинстве случаев сочетается с резистентностью к другим антимикробным препаратам, что существенно ограничивает возможности терапии. Мультилокусное сиквенс-типирование показало, что карбапенемрезистентность может быть свойственна многим генотипам (т.е. сиквенс-типам - ST) *Kl. pneumoniae*, однако большинство карба-Р изолятов принадлежит к узкому кругу клонов, которые доминируют в структуре госпитальных популяций повсеместно [14, 17, 19, 21, 23].

Антибактериальная терапия резистентных штаммов *Kl. Pneumoniae*

На сегодняшний день не существует единых подходов к лечению инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *Kl. pneumoniae*. Очевидно, что комбинированная терапия более предпочтительна, чем монотерапия, однако, необходима детальная разработка эффективных комбинаций антибиотиков.

Как и все β -лактамы антибиотики, меропенем характеризуется бактерицидной активностью, обусловленной нарушением образования клеточной стенки при связывании препарата с белками, отвечающими за ее синтез. Карбапенемы характеризуются широким спектром антибактериальной активности, включающим большинство значимых с клинической точки зрения грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. В связи с тем, что карбапенемы не разрушаются большинством β -лактамаз, включая БЛРС и хромосомные β -лактамазы класса С, данная группа β -лактамов характеризуется высокой активностью в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к цефалоспорином III-IV поколений, защищенным цефалоспорином III-IV поколений, а также ряда других полирезистентных грамотрицательных патогенов. Особую роль карбапенемы играют в лечении тяжелых инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, вырабатывающими БЛРС, широко распространенными в стационарах большинства стран мира [15]. Однако, в связи с длительным применением карбапенемов в ОРИТ для лечения нозокомиальных инфекций, в течение последних 20-ти лет, к карбапенемам все чаще выявляется резистентность.

Проблема карбапенем-резистентных *Kl. Pneumoniae* актуальна во всем мире, в том числе и в России. Так, по данным исследования «МАРАФОН» (2013-2014 гг.), до 14,5% госпитальных штаммов *Kl. pneumoniae* являются продуцентами карбапенемаз, среди которых описаны ОХА-48, NDM-1 и KPC-2 [19, 21, 22, 25]. В связи с этим применение таких карбапенемов как меропенем в монотерапии для лечения тяжелых инфекций у недоношенных новорожденных неэффективно, нерационально и зачастую фатально. Для преодоления резистентности нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*, необходимо использовать эффективные комбинации антибактериальных препаратов [2].

Приведенные выше свидетельства проблемы антибиотикорезистентности при лечении нозокомиальных инфекций дают основание обратить внимание на антибактериальные препараты других групп, таких как полимиксины и полиены и производные фосфоновой кислоты.

На протяжении многих лет полимиксин В оставался препаратом «глубокого резерва» и был ограничен в применении в связи с нефротоксичностью и наличием эффективных альтернативных антибактериальных препаратов. В последние годы, в связи с распространением устойчивости к β -лактамам, полимиксин В рассматривается в качестве одного из препаратов «последней надежды» для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*. Среди микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae* вторичная резистентность к полимиксину В встречается редко, что дает возможность назначать этот препарат в комбинации с антибиотиками из группы карбапенемов (например, меропенемом) для лечения септических осложнений. Полимиксин В не имеет ограничений к применению среди детей различного возраста, что позволяет применять данный препарат даже у новорожденных. Комбинация противомикробных лекарственных средств из группы карбапенемов с полимиксином В может помочь преодолеть механизмы резистентности *Kl. Pneumoniae*, в связи с тем, что возбудителю сложнее приспособиться к действию сразу 2-х антибактериальных препаратов и совершенствовать механизмы антибиотикорезистентности в различных направлениях. Полимиксины обладают уникальным механизмом бактерицидного действия, основанном на нарушении структуры наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий за счёт вытеснения катионов кальция и магния из образующих их липосахаридов, что приводит к дестабилизации и повышению проницаемости мембраны и последующей гибели микробной клетки. Связывание фосфолипидов полимиксинами объясняет их биологическую активность в виде блокирования эффекта эндотоксинов-липополисахаридов (ЭЛПС). Благодаря такому механизму полимиксины

препятствуют ЭЛПС-зависимому выделению интерлейкина-1 моноцитами и фактора некроза опухоли альвеолярными макрофагами.

Заключение

Таким образом, учитывая растущую резистентность микроорганизмов к антибиотикам, необходима разработка новых комбинаций антибактериальных препаратов для лечения септического процесса, в том числе у новорожденных детей с ОНМТ и ЭНМТ. Все крупные стационары в мире сталкиваются с данной проблемой. Наша страна не является исключением: многие штаммы *Kl. pneumoniae*, высеваемые в отделениях реанимации, являются резистентными к β -лактамам антибактериальным препаратам, и в том числе к группе карбапенемов. Наша цель – преодоление механизмов резистентности *Kl. pneumoniae* путем разработки новых эффективных схем и комбинаций антибактериальных препаратов, активных в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций.

Литература (referenses)

1. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26(5). – С. 6-9. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V.26(5). – P. 22-35. (in Russian)]
2. Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №5. – С.22-35. [Belocerkovskij B.Z., Procenko D.N., Gel'fand E.B. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and resuscitation. – 2018. – N5. – P. 22-35. (in Russian)]
3. Крыжановская О.А. Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: – Москва. – 2016. – 25 с. [Kryzhanovskaja O.A. Antibiotic sensitivity and mechanisms of resistance to carbapenems *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from children in intensive care units: - Moscow. – 2016. – 25 p. (in Russian)]
4. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М, Тепаев Р.Ф. Устойчивость к Антибиотикам и молекулярные механизмы резистентности к большинству нечувствительных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в педиатрических ОРИТ г. Москвы // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 7-8. [Kryzhanovskaja O.A., Lazareva A.V., Aljab'eva N.M., Tepaev R.F. Antibiotic resistance and molecular mechanisms of resistance to most insensitive isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated in pediatric ORITs of Moscow // *Antibiotiki i Himioterapija*. Antibiotics and Chemotherapy. – 2016. – T.61. – P. 7-8. (in Russian)]
5. Нельсон Д, Брэдли Д. Антимикробная терапия у детей по Нельсону: М. «Гранат» – 2016 – 368с [Nel'son D., Brjedli D. Antimicrobial therapy in children by Nelson: M. "Grenade". – 2016 – 368 p. (in Russian)]
6. Николаева И.В. Анохин В.А. Хаертынов В.А. Семенова Д.Р. Нозокомиальная клебсиеллезная инфекция у новорожденных детей // Практическая Медицина. – 2016. – С. 5. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Haertynov V.A., Semenova D.R. Nosocomial klebsiellous infection in newborn infants. // *Practical Medicine*. – 2016. – T. 25. (in Russian)]
7. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №3. – С. 32-37. [Samsygina G.A. On predisposing factors and risk factors for neonatal sepsis and on current approaches to its treatment. *Pediatrics*. – 2012. – T.91, N3. – P. 32-37. (in Russian)]
8. Самсыгина Г. А. Сепсис новорожденных. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: рук. для врачей под ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной. М.: Литтера. – 2007. – Кн. 1. – С. 218-237. [Samsygina G.A. Neonatal sepsis. Rational pharmacotherapy of childhood diseases. M.: Littera. – 2007. – B.1. – P. 218-237. (in Russian)]
9. Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. [Suhorukova M.V. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in hospitals in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. (in Russian)]
10. Царегородцев А.В., Хаертынов В.А., Анохин И.В., Николаева Д.Р. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – 2016. – №4. [Caregorodcev A.V., Haertynov V.A.,

- Anohin I.V., Nikolaeva D.R. Klebsiellous neonatal sepsis. *Rossiiskij Vestnik Perinatalogii i Pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – N.4. (in Russian)]
11. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2-х т. / 6-е изд., испр. и доп.: М. ГЭОТАР–Медиа. – 2016. – Т. 1. – 704 с. [Shabalov N.P. Neonatology textbook in 2 v. / 6th ed., correct and additional: M. GEOTAR-Media. – 2016. – T.1. – 704 p. (in Russian)]
 12. Шайдуллина Э.Р. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacterales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 гг. [Shajdullina Je.R. Antibiotic resistance of nosocomial carbapenemase-producing strains of Enterobacterales in Russia: results of epidemiological study 2014-2016. (in Russian)]
 13. Яковлева С.В., Брико, Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации – М.: Издательство «Перо». – 2018. – 156 с. [Jakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Procenko D.N. SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical recommendations - M.: Perot Publishing House. – 2018. – 156 p. (in Russian)]
 14. Ageevets V.A. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia – 2014.
 15. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2014. – V.44, N2. – P.152-155.
 16. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jem setter // *F 1000PrimeReports*. – 2014. – V.6, N64. – P. 60-64.
 17. Chen L., Mathema K.D., Chavda F.R., DeLeo R.A., Bonomo B.N. Kreiswirth Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: Molecular and genetic decoding // *Trends in Microbiology*. – 2014. – V.22, N12. – P. 686-696.
 18. Denkel L.A., Schwab F., Kola A. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2014. – V.68, N8. – P. 2230-2237.
 19. Fursova N.K. The spread of blaOXA-48 and blaOXA-244 carbapenemase genes among Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis and Enterobacter spp. isolated in Moscow, Russia // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2015. – V.14, N.46. – P. 1-9.
 20. Ghotaslou R., Ghorashi Z., Nahaei M. Klebsiella pneumoniae in Neonatal Sepsis: A 3-Year-Study in the Pediatric Hospital of Tabriz, Iran. *Jpn. // The Journal of Infectious Diseases* – 2007. – V.60, N.2-3. – P.126-128.
 21. Gomez-Simmonds A. Clinical Implications of Genomic Adaptation and Evolution of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumonia // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – V.215. – P. 18-27.
 22. Izdebski R. Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in Poland, 2013-January 2017 // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – V.73, N.3. – P. 620-625.
 23. Lee G.C., Burgess D.S. Treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2012. – V.11. – P. 32.
 24. Li B., Zhao Y., Liu C. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumonia // *Infection and Immunity*. – 2014. – V.9, N.9. – P. 1071-1081.
 25. Liapis E. Molecular epidemiology of OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae in France // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – V.20, N.12. – P. O1121-O1123.
 26. Navon-Venezia S. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance / S Navon-Venezia, K Kondratyeva, A Carattoli // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2017. – V.41, N.3. – P. 252-275.
 27. Paczosa M.K. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense // *Microbiological and Molecular Biology Reviews* – 2016. – V.80, N.3. – P. 629-661.
 28. Thomson D. Neofax 2011 Edition Edition by Reuters Clinical Editorial Staff ISBN: 978-1-56363-789-6.
 29. Wyres K.L. Emergence and rapid global dissemination of CTX-M-15-associated Klebsiella pneumoniae strain ST307 // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2019. – V.74, N.3. – P. 577.
 30. Wyres K.L. Klebsiella pneumoniae Population Genomics and Antimicrobial-Resistant Clones // *Trends in Microbiology*. – 2016. – V.24, N.12. – P. 944-956.

Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической фармакологии, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. ФГБОУ ВО «Санкт-

Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Белецкая Юлия Абрамовна – клинический фармаколог ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Яковлев Алексей Владимирович – заместитель главного врача по анестезиологии, реаниматологии и неонатологии, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.