

МЕХАНИЗМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

О.Е. Хохлова¹, И.А. Ларионова¹, О.В. Перьянова¹, Р.С. Козлов³,
М.В. Эйдельштейн³, А.А. Модестов⁴, О.Г. Еремеева⁴, И.В. Лазарева⁶,
Д.Н. Акушева¹, Т.И. Лобова¹, Н.К. Поткина², С.В. Сидоренко⁶, Т. Ямамото^{2,5}

¹ ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия

² Российско-Японский центр микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, г. Красноярск, Россия

³ ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Смоленск, Россия

⁴ КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, Россия

⁵ Международный медицинский образовательно-исследовательский центр (IMERC), г. Ниигата, Япония

⁶ ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Цель работы — изучение механизмов антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных. *Материалы и методы.* В 2012–2015 гг. проспективно обследовано 184 онкологических больных: 67 больных хирургического отделения № 1 и 117 больных отделения анестезиологии-реанимации Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Материал от больных — бронхоальвеолярная лаважная жидкость, раневое отделяемое — исследовали бактериологическим методом, а также MALDI-TOF. Для изучения антибиотикочувствительности применяли такие методы, как диско-диффузионный, метод «двойных дисков», инактивации карбапенемов, скрининга, ПЦР, E-тест, метод серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон. Генотипирование и определение механизмов резистентности осуществлялось с помощью ПЦР, М-ПЦР, секвенирования. Была использована программа WHONET, уровень значимости $p < 0,05$. *Результаты.* Установлено превалирование ассоциаций мультирезистентных и экстремально резистентных возбудителей. В микрофлоре нижних отделов дыхательных путей, раневом отделяемом у онкологических больных превалировали неферментирующие грамотрицательные бактерии — 44,5 и 48% соответственно, а также представители порядка *Enterobacterales* — 24 и 34,9% соответственно; грамположительные бактерии — 24 и 17,1% соответственно. У штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, устойчивых к имипенему и/или меропенему, проверяли продукцию МБЛ фенотипически, а также наличие генов наиболее распространенных

Адрес для переписки:

Хохлова Ольга Евгеньевна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский
университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.
Тел.: 8 (391) 220-13-61 (раб.), 8 (908) 018-99-84 (моб.).
E-mail: khokhlovaol@mail.ru

Contacts:

Olga E. Khokhlova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1,
Krasnoyarsk State Medical University named after professor
V.F. Voyno-Yasenetsky.
Phone: +7 (391) 220-13-61 (office), +7 (908) 018-99-84 (mobile).
E-mail: khokhlovaol@mail.ru

Для цитирования:

Хохлова О.Е., Ларионова И.А., Перьянова О.В., Козлов Р.С.,
Эйдельштейн М.В., Модестов А.А., Еремеева О.Г., Лазарева И.В.,
Акушева Д.Н., Лобова Т.И., Поткина Н.К., Сидоренко С.В., Ямамото Т.
Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей
гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных //
Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 2. С. 324–336. doi: 10.15789/2220-
7619-TMO-1379

Citation:

Khokhlova O.E., Larionova I.A., Peryanova O.V., Kozlov R.S., Eidelshstein M.V.,
Modestov A.A., Eremeeva O.G., Lazareva I.V., Akusheva D.N., Lobova T.I.,
Potkina N.K., Sidorenko S.V., Yamamoto T. The mechanisms of antibiotic
resistance in major pathogens of purulent-inflammatory complications
in cancer patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya
i immunitet, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 324–336. doi: 10.15789/2220-7619-
TMO-1379

Информация о финансовой поддержке: Государственное задание Министерства здравоохранения РФ АААА-А18-118122990007-0, РНФ 18-75-10117.

© Хохлова О.Е. и соавт., 2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TMO-1379>

VIM-, IMP-типов, а у *A. baumannii* также генов OXA-23, OXA-40, OXA-58; у *K. pneumoniae* — OXA-48. Штаммы *A. baumannii* не образуют МБЛ, но 56,3% изолятов (9 штаммов из 16) являлись продуцентами карбапенемаз OXA-23 и OXA-40. Штаммы *P. aeruginosa* 15,0% (3 из 20) обладали VIM. 16,7% (1 из 6) изолятов *K. pneumoniae* являлся продуцентом OXA-48. Удельный вес метициллин-резистентных штаммов рода *Staphylococcus* составил 48,9%, 4 штамма относились к MRSA. Штаммы MRSA PVL⁻ относились к клонам ST239/spa3(t037)/SCCmecIIIА/tst,sek,seq⁺ (75%) и ST8/spa1(t008)/SCCmecIVc/sea⁺ (25%). MRSA ST239 резистентны к аминогликозидам (*aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (*ermA*), фторхинолонам (мутации *GyrA* — Ser84Leu; в *GrlA* — Ser80Phe), рифампицину (мутации *rpoB* — His481Asn, Ile527Met), сульфаметоксазолу, тетрациклину (*tetM*), а также к хлорамфениколу (у 66,7% изолятов *cat*); чувствительны к ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), линезолиду в 100% случаев. MRSA ST8 устойчивы к аминогликозидам (*aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (*ermC*), тетрациклином (*tetK*), хлорамфениколу (*cat*); 100% чувствительны к фторхинолонам, рифампицину, сульфаметаксазолу, ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), даптомицину, линезолиду. **Выводы.** Установлено, что представители порядка *Enterobacteriales*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, MRSA сохраняют высокую антибиотикорезистентность, механизмы которой связаны с мутациями, в том числе с изменением мишени действия, наличием генов, обеспечивающих продукцию модифицирующих ферментов, инактивацию антибактериального препарата, защиту рибосом.

Ключевые слова: штаммы со множественной резистентностью, молекулярно-генетические механизмы, онкологические больные, гнойно-воспалительные осложнения.

THE MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MAJOR PATHOGENS OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

Khokhlova O.E.^a, Larionova I.A.^a, Peryanova O.V.^a, Kozlov R.S.^c, Eidelshstein M.V.^c, Modestov A.A.^d, Ereemeeva O.G.^d, Lazareva I.V.^f, Akusheva D.N.^a, LoboVA T.I.^a, Potkina N.K.^b, Sidorenko S.V.^f, Yamamoto T.^{b,e}

^aKrasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

^bRussia-Japan Center of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^cSmolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

^dKrasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russian Federation

^eInternational Medical Education and Research Center, Niigata, Japan

^fResearch Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The problem of microbial antibiotic resistance and investigation of its underlying mechanisms is of paramount importance for all fields of clinical medicine, including oncology. The aim of the study was to examine the mechanisms of antibiotic resistance for major pathogens causing purulent-inflammatory complications in cancer patients. **Materials and methods.** In 2012–2015 there was conducted a prospective examination of 184 cancer patients, including 67 patients at the Department of Surgery no. 1 and 117 patients at the Intensive Care Unit of the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy. For this, we collected bronchoalveolar lavage fluid, wound discharge and investigated the material by using bacteriological method, as well as MALDI-TOF. Antibiotic sensitivity was studied as follows: disco-diffusion, double disc method, carbapenem inactivation method, staphylococcal sensitivity — by screening method, PCR, E-test method, and serial dilutions in Muller–Hinton broth. Genotyping and antibiotic resistance mechanisms study were performed by using PCR, M-PCR, and sequencing. The WHONET program (WHO) was used, with significance level set at $p < 0.05$. **Results.** Microbiological examination of bronchoalveolar lavage fluid and wound discharge samples allowed to uncover prevalent associations of multi-resistant (MDR) and extremely resistant pathogens (XDR). The microflora of the lower respiratory tract and in the wound secretion in cancer patients were found to be dominated by non-fermenting Gram-negative bacteria reaching up to 44.5% and 48%, respectively; as well as order *Enterobacteriales* found in 24% and 34.9%, respectively; Gram-positive bacteria — 24% and 17.1%, respectively. Imipenem- and/or meropenem-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, *K. pneumoniae* strains, were assessed for MBL production phenotypically, as well as the genes of the most common VIM, IMP types, whereas *A. baumannii* — for OXA-23, OXA-40, and OXA-58; and *K. pneumoniae* — for OXA-48. 20 strains and 16 strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, respectively, were studied by PCR. It was found that *A. baumannii* strains formed no MBL, but 56.3% of *A. baumannii* isolates (9 strains) produced OXA-23 and OXA-40 carbapenemases. Among *P. aeruginosa* strains there were three of them which possessed VIM (15.0%), whereas the remaining strains formed no MBL, but were resistant to carbapenems being associated with other resistance mechanisms, e.g. efflux, decreased permeability of cell wall etc. Among 6 isolates of *K. pneumoniae*, 1 strain produced OXA-48. In cancer patients, the percentage of methicillin-resistant strains among all members of the genus *Staphylococcus* was 48.9% (4 strains belonged to MRSA). PVL⁻ MRSA strains belonged to the clones ST239/spa3(t037)/SCCmecIIIА/tst,sek,seq⁺ (75%) and ST8/spa1(t008)/SCCmecIVc/sea⁺ (25%). MRSA ST239 showed multiple antibiotic resistance: to aminoglycosides (*aacA-*

aphD, *aadD* genes were detected), linkosamides/macrolides (the *ermA* gene was detected), fluoroquinolones (mutations in the *GyrA* gene — Ser84Leu; in *GrlA*— Ser80Phe), rifampicin (MIC more than 128 µg/ml; mutations in the *rpoB* gene are His481Asn, Ile527Met), sulfamethoxazole, tetracycline (*tetM* gene), and chloramphenicol (66.7% of isolates, the *cat* gene encoding chloramphenicol acetyl transferase was detected); but sensitive to vancomycin (MIC 1.0 µg/ml), linezolid in 100% of cases. MRSA ST8 are resistant to aminoglycosides (*aacA-aphD*, *aadD* genes), lincosamides/macrolides (*ermC* gene), tetracyclines (*tetK* gene), chloramphenicol (*cat* gene); and 100% sensitive to fluoroquinolones, rifampicin (MIC 0.006 µg/ml), sulfamethoxazole, vancomycin (MIC 1.0 µg/ml), daptomycin (MIC 0.094 µg/ml), linezolid (MIC 0.75 µg/ml). **Conclusion.** Thus, it was found that members of the order *Enterobacteriales*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and MRSA retain high resistance to a large number of antibacterial drugs of almost all classes. These data should be taken into account while choosing proper antibiotic therapy, as well as controlling spread of nosocomial infections caused by multiresistant microorganisms.

Key words: multi-resistance strains, molecular genetic mechanisms, cancer patients, purulent-inflammatory complications.

Введение

Одной из серьезных проблем в настоящее время являются нозокомиальные инфекции или инфекционные осложнения, связанные с оказанием медицинской помощи [12, 14]. В онкологических стационарах, в частности в ОРИТ, гнойно-воспалительные заболевания занимают одно из лидирующих мест среди осложнений, возникающих у больных, и нередко становятся причиной снижения эффективности операционных вмешательств, лучевого или цитостатического лечения [29]. Опасность развития внутрибольничной инфекции повышается в связи с применением различных инвазивных методов лечения, достаточно часто используемых в практике ведения онкологических пациентов [2]. Кроме того, причинами существенного повышения риска развития инфекционных осложнений могут быть интоксикация, истощение, анемия, нарушение гомеостаза, а также длительность операции и величина кровопотери, лучевая и химиотерапия, предшествующие оперативному вмешательству, лечение кортикостероидами [4]. Гнойно-воспалительные осложнения резко утяжеляют течение послеоперационного периода, ухудшают качество жизни, увеличивают вероятность повторной госпитализации, приводят к более длительному пребыванию в стационаре, являются причиной проведения повторных операций и увеличивают стоимость терапии [1, 4, 17].

Возбудители внутрибольничных инфекций в онкологических стационарах обладают, как правило, множественной лекарственной устойчивостью, спектр и уровень которой по мере использования антимикробных химиопрепаратов нарастают [4]. Формирование госпитальных штаммов микроорганизмов, обладающих устойчивостью к антибиотикам, является важным фактором, способствующим возникновению и распространению внутрибольничных инфекций [11].

В настоящее время в число основных возбудителей инфекционных осложнений у он-

кологических больных являются грамотрицательные, устойчивые к β-лактамам антибиотикам, в том числе к карбапенемам, штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* [7, 10, 16, 22, 23, 28, 39], а также MRSA. Механизмы устойчивости у грамотрицательных бактерий к антимикробным препаратам очень схожи и включают инактивацию антибиотика ферментами, систему эффлюкса, спонтанные мутации, изменяющие мишени действия для антибиотика или функции бактериальной клетки, а также, что характерно для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, сопровождающиеся снижением проницаемости наружной мембраны. Устойчивость к β-лактамам антибиотикам у данных видов бактерий, и при этом увеличивающееся разнообразие β-лактамаз, является актуальной проблемой современной медицины [34]. Наибольшее значение для клинической практики имеют плазмидные β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) грамотрицательных бактерий, поскольку они способны разрушать цефалоспорины III и в меньшей степени IV поколения [30]. Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella*, достаточно часто — у *E. coli* и *Proteus* spp., реже — у других грамотрицательных бактерий [10].

Другим распространенным возбудителем нозокомиальных инфекций в стационарах является MRSA. Различные генетические линии MRSA в процессе эволюции приобретают детерминанты устойчивости к антимикробным химиопрепаратам; для некоторых клонов MRSA характерны определенные профили антибиотикорезистентности. Внебольничные штаммы MRSA зачастую сохраняют восприимчивость к большинству не-β-лактамов антибиотиков, однако для клона USA300 характерна антибиотикорезистентность дополнительно к эритромицину и ципрофлоксацину [19]. Линии госпитальных штаммов MRSA, как правило, устойчивы к широкому спектру антибиотиков, включая аминогликозиды, хотя другие клоны устойчивы к более узкому спектру антибиотиков: например, EMRSA-15 ST22 характеризу-

ются антибиотикорезистентностью к фторхинолонам и макролидам, но сохраняют чувствительность к гентамицину [20, 25].

Формирование резистентности у госпитальных изолятов обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов [9]. Штаммы микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью известны своей активной способностью получать гены резистентности от других видов бактерий, сохранять их и передавать другим видам [35, 41]. Ведущая роль в горизонтальном распространении генов устойчивости принадлежит плазмидам [40]. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности [8, 11].

Решение проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов и изучение механизмов ее развития имеет неоспоримое значение для всех областей клинической медицины.

Цель данного исследования — изучить механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных.

Материалы и методы

За период с 2012 по 2015 г. проспективно обследовано 184 онкологических больных, в том числе 67 больных хирургического отделения № 1 и 117 больных отделения анестезиологии-реанимации Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Получено информированное добровольное согласие на обследование. Исследования, одобренные локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (№ 28/2010), проводили согласно канонам биомедицинской этики в соответствии с требованиями Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Возраст обследованных — 21–90 лет (средний возраст $62,0 \pm 19,1$). Критерии включения: хирургическое вмешательство по поводу рака легкого и опухолей желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, поджелудочной железы), возраст ≥ 18 лет. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, гепатиты В, С, D, на этапе поступления в стационар — синдром системной воспалительной реакции. Материалами для исследования послужили бронхоальвеолярная лаважная жидкость и раневое отделяемое. Забирали материал объемно с использованием стерильного шприца либо стандартным тампоном с транспортной средой (HiMedia, Индия). Материал

засевали методом Gould на питательные среды (кровяной агар, желточно-солевой агар, хром-агар). Идентификацию исследуемых культур проводили, используя рутинные методы, а также тест-системы Remel (США), bioMérieux (Франция). Верификацию видовой принадлежности грамотрицательных микроорганизмов проводили с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия).

Для изучения антибиотикочувствительности исследуемых штаммов, а также чувствительности стафилококков к цефокситину использовали диско-диффузионный метод (агар Мюллера–Хинтон) с дисками ОХОИД (Великобритания). БЛРС у энтеробактерий определяли фенотипическим методом — методом «двойных дисков» [6]. Продукцию металло- β -лактамаз (МБЛ) изучали методом инактивации карбапенемов (СИМ) [42]. В качестве контрольных использовали референс-штаммы из коллекции АТСС. Определение минимальных ингибирующих концентраций проводили с помощью Е-теста (bioMérieux), методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон.

Микроорганизмы культивировали в бульоне LB (Difco, Detroit, MI). С целью изучения генетических особенностей принадлежность к MRSA выявляли в ПЦР (гены *nuc* и *tesA*), а также определяли 42 гена патогенности: 2 лейкоцидина; 4 гемолизина; 19 энтеротоксинов; 3 эксфолиатина; *set*, *edin*, *ssl*; 14 адгезинов [38]. Генотипирование штаммов MRSA проводили в соответствии с международными стандартами [37]: MLST; SCCmec (ПЦР, М-ПЦР) [24, 27]. Праймеры изготовлены в ЗАО «Евроген» (Россия), реактивы для ПЦР — Thermo Fisher Scientific (США).

Механизмы антибиотикорезистентности MRSA определяли с помощью праймеров *blaZ*, *tetK*, *tetM*, *aac(6)/aph(2//)*, *aph(3/)-IIIa*, *ant(4/)-Ia*, *aadE*, *spc*, *ErmA*, *ErmB*, *ErmC*, *MrsA/mrsB*, *GyrA*, *GrlA*, *cat* [18, 31, 32, 42]. ПЦР-смесь для одного образца содержала 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 0,1 % Triton X-100, 2,5 mM MgCl₂, 0,4 mM каждого специфического праймера, 200 mM dNTP и 0,5 ед Taq DNA полимеразы (КАРА). Условия ПЦР: денатурация 1 мин при 95°C, отжиг 1 мин при 50°C, элонгация 1 мин 30 с при 72°C, 5 мин при 72°C (35 циклов). Для выявления *Erm*, *MrsA/mrsB*, *blaZ* использовали М-ПЦР: 3 мин 96°C и затем 30 циклов 1 с при 95°C для денатурации, 30 с при 55°C.

У нечувствительных к карбапенемам изолятов грамотрицательных микроорганизмов выделяли тотальную ДНК набором «ДНК-сорб» (Интерлабсервис, Россия) и исследовали

на наличие карбапенемаз. Гены приобретенных металло- β -лактамаз (VIM, IMP, NDM) и сериновых карбапенемаз OXA-типа (подгруппы OXA-23, OXA-40, OXA-58; а для *K. pneumoniae* — OXA-48) выявляли в ПЦР-РВ Rotor-Gene 6000 (Corbett Research) с использованием наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Выявление карбапенемаз проводили в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета и в отделе молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА.

Количественные признаки проверяли критерием Шапиро–Уилка и описывали в виде минимального (*min*), максимального (*max*), среднего значений (*mean*), стандартного отклонения (*m*). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел, в сравнительном анализе применяли двусторонний критерий Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$. Использовали программу WHONET (ВОЗ).

Результаты

Рост микроорганизмов при посеве бронхоальвеолярного смыва от онкологических больных был получен в 82,1%, доля ассоциаций составила 51,0%. В микрофлоре нижних отделов дыхательных путей у онкологических больных преобладали неферментирующие грамотрицательные бактерии (44,5%), представленные *P. aeruginosa* (38,1%), *A. baumannii* (42,3%). Среди представителей порядка *Enterobacteriales* (24%) преобладали *K. pneumoniae* (37,8%), *E. coli* (27,8%). К грамположительным бактери-

ям (24%) относились *Staphylococcus* spp. (82,9%) и *Enterococcus* spp. (17,1%). Доля *S. aureus* составила 19,9%, доля MRSA (2 штамма) среди штаммов *S. aureus* — 6,9%. Грибы рода *Candida* выделены в 7,5% случаев.

Одной из наиболее значимых проблем здравоохранения является антибиотикорезистентность микроорганизмов, в том числе множественная устойчивость к антибиотикам (multi-drug-resistant, MDR) — устойчивость к трем и более классам антибиотиков (хотя бы к одному препарату из класса), нередко встречающаяся чрезвычайная резистентность (extremely или extensively drug resistant, XDR) — сохранение чувствительности к 1–2 классам антибиотиков и устойчивость к другим группам препаратов, а также панрезистентность (pan-drug-resistant, PDR) — устойчивость ко всем группам антибиотиков [23].

При исследовании антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий из нижних отделов дыхательных путей установлено, что изоляты *A. baumannii* обладали экстремальной и панрезистентностью в 90% случаев, изоляты *P. aeruginosa* — в 80% (рис. 1, 2). Среди представителей порядка *Enterobacteriales* изоляты *K. pneumoniae* обладали экстремальной резистентностью и панрезистентностью в 92% случаев, 25% штаммов *E. coli* обладали множественной резистентностью и 50% — экстремальной и панрезистентностью (рис. 1, 3). Основной механизм резистентности энтеробактерий — продукция БЛРС (62%), в том числе среди изученных штаммов *K. pneumoniae* — в 57% случаев, *E. coli* — 38%. Из группы карбапенемов энтеробактерии сохраняли чувствительность к имипенему, штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* оказались устойчивы к меропенему в 18,2 и 12,5% соответственно.

Рост микроорганизмов при посеве раневого отделяемого получен в 97,0% случаев, доля ассоциаций составила 90,8%. Микрофлора раневого отделяемого онкологических больных преимущественно представлена неферментирующими грамотрицательными бактериями (48%), в том числе *P. aeruginosa* (46,2%) и *A. baumannii* (50,0%). Энтеробактерии (34,9%) представлены чаще видами *K. pneumoniae* (28,6%), *E. coli* (42,8%). Грамположительные бактерии (17,1%) представлены *Staphylococcus* spp. (46,2%) и *E. faecalis* (53,8%). Доля *S. aureus* — 7,9%, доля MRSA (2 штамма) от изолятов *S. aureus* — 16,7%.

Проведен анализ антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-воспалительных осложнений из раневого отделяемого онкологических больных. У штаммов *A. baumannii* выявлена экстремальная резистентность и панрезистентность в 50% случаев соответственно; *P. aeruginosa* обладали экстремальной рези-

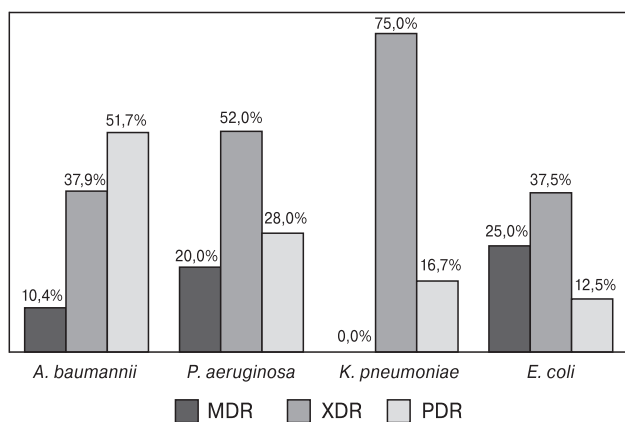


Рисунок 1. Антибиотикорезистентность возбудителей из бронхоальвеолярной лаважной жидкости (%)

Figure 1. Antibiotic resistance of pathogens from bronchoalveolar lavage fluid (%)

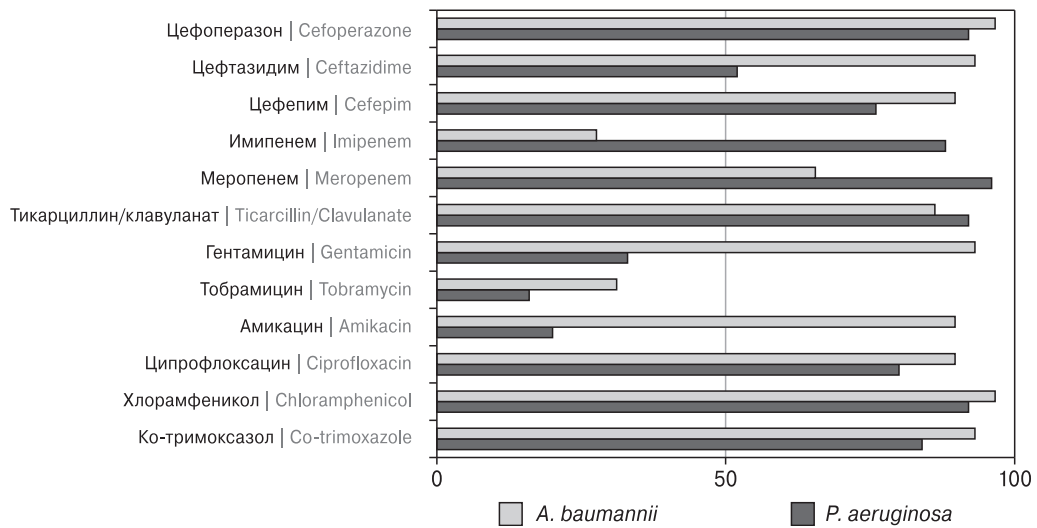


Рисунок 2. Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, изолированных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости (%)

Figure 2. Antibiotic resistance of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* isolated from bronchoalveolar lavage fluid (%)

стентностью (83,4%), препаратом выбора в этом случае может являться тобрамицин (рис. 4, 5). Штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* обладали экстремальной резистентностью в 87,5 и 75% случаев соответственно, доля продуцентов БЛРС составила 66,7%, в том числе *K. pneumoniae* — 88,9%, *E. coli* — 60%. У штаммов *K. pneumoniae* устойчивость к карбапенемам выявлена в 0% случаев, у *E. coli* — в 20% случаев (рис. 4, 6).

У штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, устойчивых к имипенему и/или меропенему, проверяли продукцию МБЛ фенотипически и выявляли наличие генов наиболее распространенных VIM-, IMP-типов, а у *A. baumannii* — также генов OXA-23, OXA-40, OXA-58. Методом ПЦР

исследовано 20 штаммов *P. aeruginosa* (из раневого отделяемого — 17 штаммов, из бронхоальвеолярной лаважной жидкости — 3) и 16 штаммов *A. baumannii*, в том числе 6 штаммов изолированы из бронхоальвеолярной лаважной жидкости от больных отделения анестезиологии-реанимации, 10 — из раневого отделяемого больных с опухолями желудочно-кишечного тракта. Уставлено, что изученные штаммы *A. baumannii* не образуют МБЛ, но 56,3% изолятов *A. baumannii* (9 штаммов) являются продуцентами карбапенемаз класса D, а именно OXA-23 (4 штамма — 44,4%) и OXA-40 (5 штаммов — 55,6%) (табл.). Из изученных штаммов *P. aeruginosa* три имеют ген VIM (15,0%), осталь-

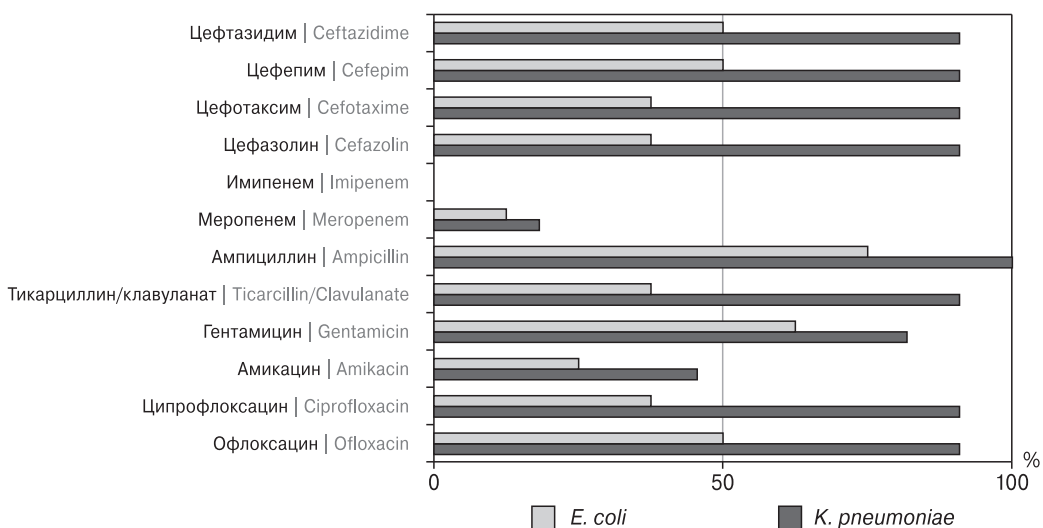


Рисунок 3. Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae*, *E. coli*, изолированных из бронхоальвеолярной лаважной жидкости (%)

Figure 3. Antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *E. coli* isolated from bronchoalveolar lavage fluid (%)

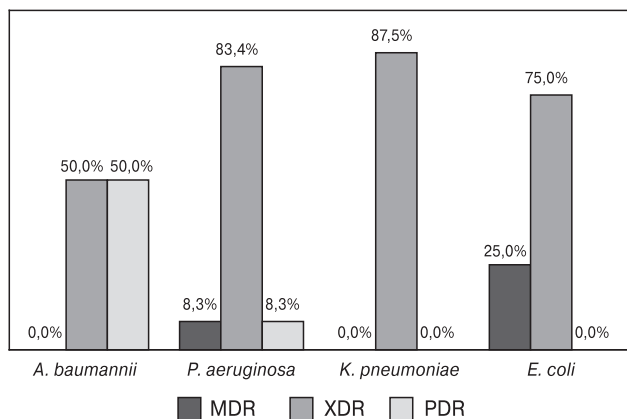


Рисунок 4. Антибиотикорезистентность возбудителей из раневого отделяемого (%)

Figure 4. Antibiotic resistance of pathogens from the wound discharge (%)

ные не образуют МБЛ, но обладают устойчивостью к карбапенемам, что, вероятно, связано с другими механизмами резистентности, например эффлюксом, снижением проницаемости клеточной стенки и др.

У шести штаммов *K. pneumoniae* (по 3 штамма выделены из бронхоальвеолярной лаважной жидкости и раневого отделяемого) определяли гены карбапенемаз (*bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM}). Установлено, что у одного штамма *K. pneumoniae* (16,7%) имеется OXA-48 (табл.).

У онкохирургических больных удельный вес метициллин-резистентных штаммов среди всех представителей рода *Staphylococcus* составил 48,9%, в том числе 4 штамма относились к MRSA. Установлено, что штаммы MRSA PVL⁻ отно-

сятся к клонам ST239/spa3(t037)/SCCmecIII/*tst, sek, seq+* (75%) и ST8/spa1(t008)/SCCmecIVc/*sea+* (25%). MRSA ST239 обладали множественной антибиотикоустойчивостью: они были резистентны к аминогликозидам (выявлены гены *aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (наличие гена *ermA*), фторхинолонам (мутации в гене *GyrA* — Ser84Leu; в *GrlA* — Ser80Phe), рифампицину (МПК более 128 мкг/мл; мутации в гене *rpoB* — His481Asn, Ile527Met), сульфаметоксазолу, тетрациклину (ген *tetM*) и хлорамфениколу (у 66,7% изолятов выявили ген *cat*, кодирующий хлорамфениколацетилтрансферазу), но в 100% случаев сохранили чувствительность к ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), линезолиду. MRSA ST8 устойчивы к аминогликозидам (гены *aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (ген *ermC*), тетрациклину (ген *tetK*), хлорамфениколу (ген *cat*); 100% чувствительны к фторхинолонам, рифампицину (МПК 0,006 мкг/мл), сульфаметаксазолу, ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), даптомицину (МПК 0,094 мкг/мл), линезолиду (МПК 0,75 мкг/мл).

По результатам микробиологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости установлено превалирование ассоциаций MDR- и XDR-возбудителей. Ассоциации в отделяемом нижних отделов дыхательных путей представлены *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* (20,9%); *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (14,6%); *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* (14%); *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa* (13%); *A. baumannii*, *S. marcescens* и *B. cepacia* (9,5%); *K. pneumoniae* и *E. coli* (8%); *A. calcoaceticus*, *E. coli* и *K. pneumoniae* (7%); *Proteus* spp. и *P. aeruginosa* (7%).

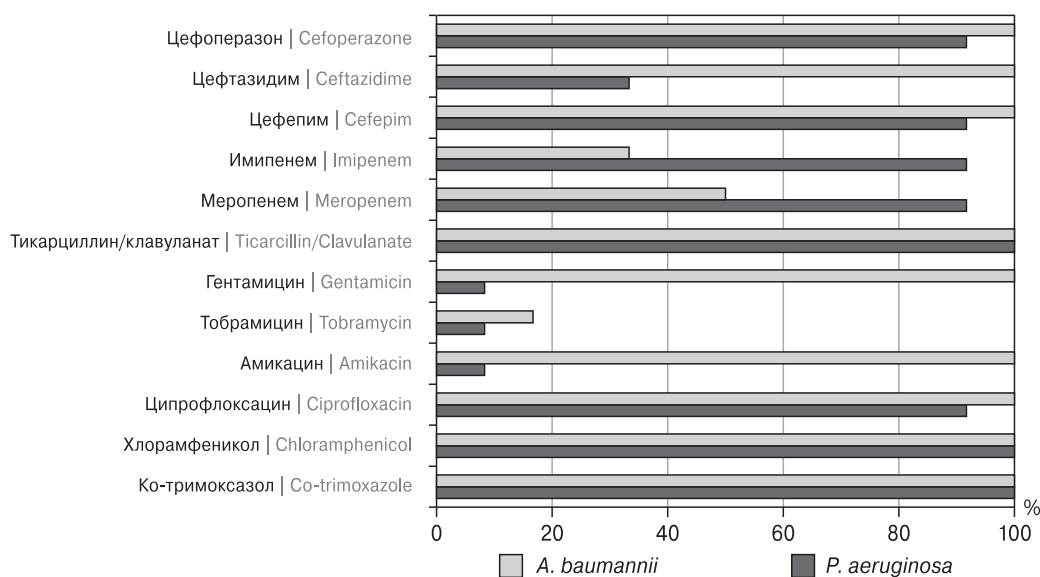


Рисунок 5. Антибиотикорезистентность P. aeruginosa, A. baumannii, изолированных из раневого отделяемого (%)

Figure 5. Antibiotic resistance of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* isolated from wound discharge (%)

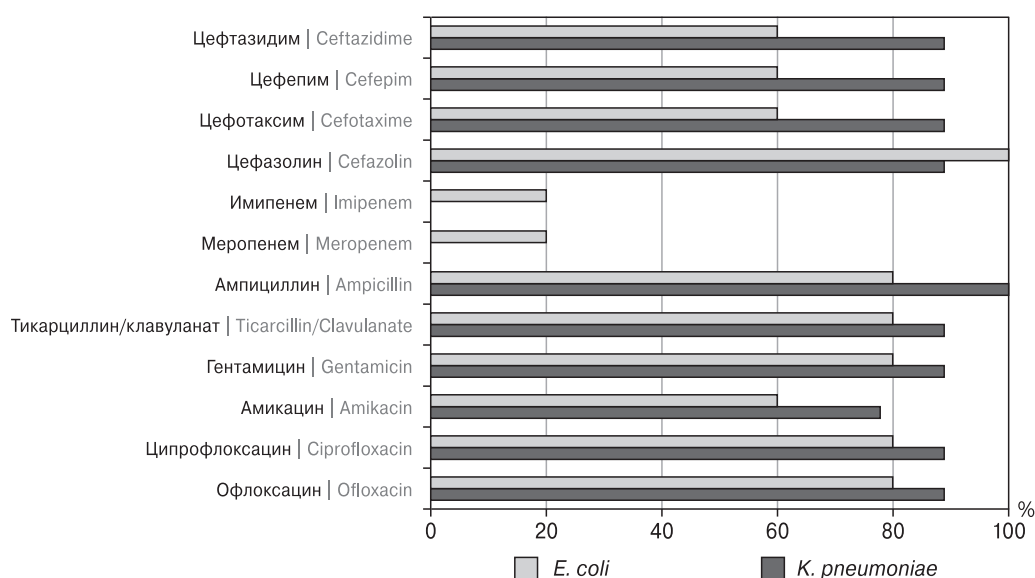


Рисунок 6. Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae*, *E. coli*, изолированных из раневого отделяемого (%)

Figure 6. Antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *E. coli* isolated from isolated from wound discharge (%)

Обсуждение

Инфекционные осложнения у онкологических больных относятся к наиболее частым и тяжелым среди всех осложнений на фоне проводимого лечения и являются причиной смерти порядка 30% пациентов (28,6–32,0%) [3, 4, 15].

У онкологических больных риск развития гнойно-воспалительных осложнений значительно повышен, особенно если эти осложнения вызваны полирезистентными штаммами, например грамотрицательными микроорганизмами, MRSA [36]. При этом инфекции

в большинстве случаев имеют нозокомиальную природу, протекают крайне тяжело и плохо поддаются терапии [13].

Нозокомиальная пневмония наиболее часто возникала у пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода, желудка и легких, что, вероятно, связано с объемами и техническими сложностями операций, соматическим статусом пациентов. Возникновение пневмонии отмечалось в поздний период, то есть на $7,91 \pm 1,46$ сутки госпитализации и на $4,17 \pm 0,52$ сутки с момента операционного вмешательства, что также важно учитывать в терапии. Частота данного осложне-

Таблица. Продукция карбапенемаз штаммами *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, выделенными от онкологических больных

Table. Production of carbapenemases by *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* strains isolated from cancer patients

Материал Material	Вид микроорганизма Species	Количество изученных штаммов The number of strains studied	Тип карбапенемаз Type of carbapenemase	Количество штаммов, продуцентов карбапенемаз The number of strains producing of carbapenemases	МПК, карбапенемы, мг/л MIC, carbapenems, µg/l
БЛЖ/BLF	<i>A. baumannii</i>	6	OXA-40 OXA-23	4 1	2–8 8
РО/WD	<i>A. baumannii</i>	10	OXA-40 OXA-23	1 3	4 8
БЛЖ/BLF	<i>P. aeruginosa</i>	3	VIM	1	> 16
РО/WD	<i>P. aeruginosa</i>	17	VIM	2	> 16
БЛЖ/BLF	<i>K. pneumoniae</i>	3	OXA-48	1	> 32
РО/WD	<i>K. pneumoniae</i>	3	–	0	0,25–1

Примечание. БЛЖ — бронхоальвеолярная лаважная жидкость, РО — раневое отделяемое.
Note. BLF — bronchoalveolar lavage fluid, WD — wound discharge.

ния среди хирургических больных составляет 16%, при этом атрибутивная летальность — 5,8%, что, возможно, объясняется преобладанием нозокомиальных пневмоний, не ассоциированных с искусственной вентиляцией легких, и особенностями кодировки при проведении патологоанатомической экспертизы.

Высокая доля MDR- и XDR-вариантов возбудителей обусловлена множеством факторов риска у онкологических больных хирургического профиля (нахождение в стационаре, предшествующая антибактериальная терапия, возраст старше 60 лет, наличие ХОБЛ, иммунодефицит, доказанная локальная резистентность госпитальных микроорганизмов к антибиотикам, высокий нутритивный риск развития инфекционных осложнений). Данный факт необходимо учитывать при планировании и проведении эмпирической терапии гнойно-воспалительных осложнений.

Как правило, новые для бактерий детерминанты резистентности приобретаются с подвижными генетическими элементами — плазмидами и транспозонами, что способствует их быстрому внутри- и межвидовому распространению. Важной особенностью является наличие в геноме одной бактерии нескольких генов резистентности, что обеспечивает их мультирезистентность и таким образом способствует устойчивости к β -лактамам антибиотикам разных поколений. В нашей работе установлено, что представители порядка *Enterobacteriales*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, как и MRSA, сохраняют высокую устойчивость к большому количеству антибактериальных препаратов практически всех классов.

При выборе эмпирической антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний для онкохирургических больных необходимо руководствоваться концепцией комбинированной деэскалационной терапии. В комбинированной терапии анти-MRSA препараты должны применяться в случае длительной антимикробной терапии (более 15 дней) с учетом результатов мониторинга микрофлоры, а также наличия факта предшествующего применения ципрофлоксацина. В случае выявления высоких баллов по APACHE 2, при высокой вероятности наличия *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* в эмпирическую программу антибиотикотерапии возможно включение полимиксина В, тигециклина. При наличии чувствительности *P. aeruginosa* может быть использован полимиксин В, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, фосфомицин.

В данной работе выявлено, что у онкобольных с нозокомиальной пневмонией доля *S. aureus* в микрофлоре составила 19,9%, от числа обследованных — 24,8%; доля MRSA среди

S. aureus составила 6,9%, от числа обследованных — 1,71%. У больных с послеоперационными осложнениями отделения онкоабдоминальной хирургии им. Н.А. Рыкованова Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского доля *S. aureus* в микрофлоре составила 7,9% (12 из 152, 29 из 146, $p = 0,004$), от числа обследованных — 17,9% ($p = 0,357$); доля MRSA среди *S. aureus* составила 16,7% ($p = 0,567$), от числа обследованных — 3% ($p = 0,623$). В Красноярске распространен вариант ST239_{Kras} линии ST239 MRSA, характеризующийся наличием гена *tst*. Также распространен ST8_{Kras} MRSA со spa-типом (spa1[t008]), соответствующий штаммам, выявленным в других регионах России, но отличающимся от изолятов во Владивостоке (ST8spa826[t:unknown]) [26]. Генетические варианты MRSA, изолированные от онкохирургических больных, соответствуют генетическим вариантам, распространенным в Красноярске [26]. Развитие резистентности к антимикробным препаратам у MRSA, изолированных в Красноярске, обусловлено различными механизмами, например SCCmec, плазмидами, транспозонами, а также мутациями в генах *GyrA* (Ser84Leu) и *GrlA* (Ser80Phe), обуславливающими устойчивость к фторхинолонам, или в гене *rpoB* (His481Asn), формирующими резистентность к рифампицину. У изолятов MRSA в Красноярске резистентность к гентамицину и канамицину (ген *aacA-aphD*) связана с синтезом аминокликозидмодифицирующих ферментов, таких как ацетилтрансфераза (AAC — фермент, присоединяющий молекулу уксусной кислоты), фосфотрансфераза (APH — фермент, присоединяющий молекулу фосфорной кислоты); к тетрациклину (ген *tetM*) — с защитой рибосом; к макролидам (эритромицин) и линкозамидам (клиндамицин) (гены *ermA*, *ermC*) — с метилазой (ферментом, обеспечивающим метилирование 23S-субъединицы рРНК, что модифицирует мишень действия) и др.

В настоящее время доказано, что ацинетобактерии могут продуцировать β -лактамазы, аминокликозидазы, тетрациклиназы, хинолоназы, активируют моно- и мультидрагэффлюксные механизмы, осуществляют модификацию мишени макролидов путем рибосомального метилирования рРНК [33]. В большинстве случаев устойчивость *A. baumannii* превышает 90%. Выявлено достоверное нарастание количества карбапенемрезистентных штаммов (CarR) с 77,2% в 2014 г. до 90,0% в 2016 г. ($p \leq 0,0001$) [5]. В нашем исследовании доля *A. baumannii* CarR штаммов составила 67%. При изучении карбапенемаз установлено, что у онкобольных выявлены штаммы, продуцирующие карбапенемазы OXA-23 и OXA-40. Появление OXA-ферментов, которые обеспечивают устойчивость к карбапенемам, особенно

у *A. baumannii*, привело к снижению клинической эффективности карбапенемов. Карбапенемазы ОХА были одними из самых ранних обнаруженных β -лактамаз — они поначалу встречались относительно редко и всегда были опосредованы плазмидами. С 1980-х гг. появились изоляты *A. baumannii*, которые были устойчивы к карбапенемам, что обеспечивалось плазмидокодируемыми β -лактамазами. Широкий спектр карбапенемаз класса D, включая ОХА-23, ОХА-24/40 и ОХА-58, циркулируют среди штаммов *A. baumannii*, в то время как ОХА-48 преобладает среди представителей порядка *Enterobacteriales* [21]. β -лактамазу ОХА-23 впервые идентифицировали в изоляте *A. baumannii* (МПК имипенема — 16 мкг/мл), выделенном в Эдинбурге в 1985 г. — в том же году, когда имипенем был впервые одобрен для использования. Последовательность гена ОХА-23 была опубликована в 2000 г., а впоследствии было идентифицировано еще 18 аллелей гена *bla*_{ОХА-23}. Гены этой группы ферментов часто переносятся плазмидами и были обнаружены у многих видов *Acinetobacter* spp., а также видов, принадлежащих к порядку *Enterobacteriales*. Открытие нескольких генов, подобных *bla*_{ОХА-23} (*bla*_{ОХА-23}, *bla*_{ОХА-102}, *bla*_{ОХА-103}, *bla*_{ОХА-105}, *bla*_{ОХА-133} и *bla*_{ОХА-134}) в хромосоме изолятов *Acinetobacter radioresistens* указывает на то, что этот вид является вероятным естественным источником этой группы ферментов [21]. В регионах России происходит быстрое распространение CarR изолятов *A. baumannii*, их доля возросла с 3% в 2006–2007 гг. до 64% в 2013–2014 гг.; продуцентами ОХА-40 карбапенемаз являлись 39,7% штаммов, ОХА-23 — 23,8%, ОХА-58 — 0,6% (<https://amrmap.ru>).

Нозокомиальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, устойчивыми к карбапенемам, относятся к наиболее распространенным проблемам антимикробной терапии. В дополнение к природным механизмам резистентности приобретенные механизмы, такие как продуцирование металло- β -лактамаз и β -лактамаз расширенного спектра, способствуют появлению CarR-штаммов. В нашей работе доля *P. aeruginosa* CarR-штаммов составила 94%, из изученных штаммов *P. aeruginosa* 15,0% обладали VIM.

Наиболее часто встречающиеся в мире БЛРС относятся к семействам CTX-M, SHV и TEM [30]. Установлено, что у одного из шести изученных изолятов *K. pneumoniae* (16,7%) имеется ОХА-48. В Российской Федерации продукция карбапенемаз среди представителей порядка *Enterobacteriales* обнаружена чаще всего у вида *K. pneumoniae*. На территории РФ среди порядка *Enterobacteriales* встречаются представители всех четырех глобально распространенных карбапенемаз: NDM, KPC, ОХА-48, VIM-4 [8]. При этом наиболее распространенными карбапенемазами среди *K. pneumoniae* являются типы NDM и ОХА-48 [8].

Разнообразие β -лактамаз требует серьезного подхода к разработке способов их выявления. Детерминанты резистентности характеризуются чрезвычайно быстрым распространением, появляются как новые, так и неизвестные сочетания уже изученных ранее детерминант устойчивости. Все это усложняет выбор правильного курса терапии. Помимо проблемы с подбором адекватной антибиотикотерапии существует проблема контроля за распространением нозокомиальных инфекционных заболеваний, вызываемых полирезистентными микроорганизмами. В связи с этим эпидемиологический надзор в онкологических стационарах требует привлечения различных специалистов, в частности врачей-онкологов, клинических фармакологов, эпидемиологов, микробиологов. Необходимо не только проводить мониторинг эпидемиологического пейзажа, но и руководствоваться рациональными подходами при назначении антибактериальной терапии. Все это позволит, в первую очередь, повысить эффективность лечения, а значит, сократить длительность пребывания больных в стационаре и, что немаловажно, уменьшить финансовые затраты.

Наиболее частыми возбудителями госпитальных инфекций у онкологических больных являются *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, обладающие высокой устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам, применяемым в клинической практике. Механизмы антибиотикорезистентности изученных изолятов связаны с мутационными механизмами, в том числе с изменением мишени действия, а также наличием генов, обеспечивающих продукцию модифицирующих ферментов, инактивацию антибактериального препарата, защиту рибосом.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ по теме АААА-А18-118122990007-0 «Молекулярно-генетические основы патогенности и антибиотикорезистентности актуальных нозокомиальных и внебольничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза» (2015–2016 гг. и 2017–2018 гг.) и поддержана Российским научным фондом в рамках конкурса 2018 г. «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых» президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными, по проекту «Механизмы формирования успешных генетических линий множественно резистентных гипервирулентных *Klebsiella pneumoniae*» (проект № 18-75-10117).

Список литературы/References

1. Белоусова Т.А. Инфекционные осложнения в колоректальной хирургии // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 6. С. 736–743. [Belousova T.A. Infectious complications in colorectal surgery. *Voprosy onkologii = Oncology Issues*, 2012, vol. 58, no. 6, pp. 736–743. (In Russ.)]
2. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терешенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов // Сибирский онкологический журнал. 2017. Т. 16, № 1. С. 91–97. [Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Shilnikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigoryevsky E.D., Dmitrieva N.V. Nosocomial infections in cancer patients: the problem of increasing resistance of gram-negative microorganisms. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncology Journal*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 91–97. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97 (In Russ.)]
3. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М.: Практическая медицина, 2009. 472 с. [Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. Moscow: Practical medicine, 2009. 472 p. (In Russ.)]
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Инфекционные осложнения в онкологической клинике // Практическая онкология. 2001. Т. 2, № 1 (5). С. 18–20. [Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Smolyanskaya A.Z. Infectious complications in the oncological clinic. *Prakticheskaya onkologia = Practical Oncology*, 2001, vol. 2, no. 1 (5), pp. 18–20. (In Russ.)]
5. Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терешенко И.В., Багирова Н.С., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Шек Е.А., Скленова Е.Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18, № (3). С. 26–33. [Dmitrieva N.V., Eidelshstein M.V., Aginova V.V., Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., Bagirova N.S., Dyakova S.A., Kalinchuk T.A., Dmitrieva A.I., Shek E.A., Skleenova E.Yu. Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 26–33. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33 (In Russ.)]
6. Дрие Л., Броссье Ф., Сугаков В., Жарлье В. Фенотипическое определение *Enterobacter* — продуцентов β-лактамаз расширенного спектра: обзор и руководство по проведению испытаний // Клиническая микробиология и инфекционные заболевания. 2008. Т. 14 (Прил. 1). С. 90–103. [Drieux L., Brossier F., Sougakoff W., Jarlier V. Phenotypic determination of *Enterobacter* — producers of extended-spectrum β-lactamases: a review and a test guide. *Klinicheskaja mikrobiologija i infektsionnye zabolevania = Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2008, vol. 14 (Attachment 1), pp. 90–103. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01846.x (In Russ.)]
7. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии) // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45, № 3. С. 20–23. [Karabak V.I. Microbiological monitoring of causative agents of nosocomial infections (for example, intensive care units). *Antibiotiki i khimioterapija = Antibiotics and Chemotherapy*, 2000, vol. 45, no. 3, pp. 20–23. (In Russ.)]
8. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Ершова Т.А., Зуева Л.П., Гончаров А.Е., Дарьина М.Г., Светличная Ю.С., Усков А.Н., Сидоренко С.В. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 61. С. 11–12. [Lazareva I.V., Ageevets V.A., Ershova T.A., Zueva L.P., Goncharov A.E., Darina M.G., Svetlichnaya Yu.S., Uskov A.N., Sidorenko S.V. Distribution and antibacterial resistance of gram-negative bacteria, producers of carbapenemases, in St. Petersburg and some other regions of the Russian Federation. *Antibiotiki i khimioterapija = Antibiotics and Chemotherapy*, 2000, vol. 61, pp. 11–12. (In Russ.)]
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. 2007. [A practical guide to anti-infectious chemotherapy. Ed. by L.S. Strachunsky, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. 2007]. URL: <http://www.antibiotic.ru/ab/index.shtml> (25.11.2020)
10. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Т. 50, № 2–3. С. 33–41. [Sidorenko S.V., Rezvan S.P., Eremina L.V. The etiology of severe hospital infections in the intensive care unit and antibiotic resistance among their pathogens. *Antibiotiki i khimioterapija = Antibiotics and Chemotherapy*, 2005, vol. 50, no. 2–3, pp. 33–41. (In Russ.)]
11. Туркутюков В.Б. Молекулярно-генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 28–31. [Turkutyukov V.B. Molecular genetic monitoring of the resistance of microorganisms to antibiotics. *Tikhookeanskii medicinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2011, no. 2, pp. 28–31. (In Russ.)]
12. Хирургические инфекции: руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб.: Питер, 2003. 864 с. [Surgical Infections: a guide. Ed. by I.A. Yeryukhin, B.R. Gelfand, S.A. Shlyapnikov. St. Petersburg: Piter, 2003. 864 p. (In Russ.)]
13. Хохлова О.Е., Перьянова О.В., Боброва О.П., Сергеева В.В., Модестов А.А., Еремеева О.Г., Поткина Н.К., Капшук Д.Н., Алабушева А.В., Дыхно Ю.А., Ямамото Т. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у онкологических больных // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64, № 1. С. 121–125. [Khokhlova O.E., Perianova O.V., Bobrova O.P., Sergeeva V.V., Modestov A.A., Eremeeva O.G., Potkina N.K., Kapshuk D.N., Alabusheva A.V., Dykhno Yu.A., Yamamoto T. Microbiological monitoring of purulent complications in cancer patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues*, 2018, vol. 64, no. 1, pp. 121–125. (In Russ.)]
14. Яковлев С.В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами, клиническое значение и современные возможности терапии // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Т. 6, № 4. С. 133–136. [Yakovlev S.V. Hospital infections caused by resistant gram-negative microorganisms, clinical significance and modern treatment options. *Infektsii i antimikrobnaja terapija = Infections and Antimicrobial Therapy*, 2004, vol. 6, no. 4, pp. 133–136. (In Russ.)]

15. Akiyoshi T., Ueno M., Fukunaga Y., Nagayama S., Fujimoto Y., Konishi T., Kuroyanagi H., Yamaguchi T. Effect of body mass index on short-term outcomes of patients undergoing laparoscopic resection for colorectal cancer: a single institution experience in Japan. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 2011, vol. 21, pp. 409–414. doi: 10.1097/SLE.0b013e31822e5fdc
16. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., Martin C., Goodman S., Artigas A., Sicignano A., Palazzo M., Moreno R., Boulmé R., Lepage E., Gall Le R. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intens. Care Med.*, 2002, vol. 28, pp. 108–121. doi: 10.1007/s00134-001-1143-z
17. Avritscher E.B., Cooksley C.D., Rolston K.V., Swint J.M., Delclos G.L., Franzini L., Swisher S.G., Walsh G.L., Mansfield P.F., Elting L.S. Serious postoperative infections following resection of common solid tumors: outcomes, costs, and impact of hospital surgical volume. *Support. Care Cancer*, 2014, no. 22, pp. 527–535. doi: 10.1007/s00520-013-2006-1
18. Choi S.M., Kim S.H., Kim H.J., Lee D.G., Choi J.H., Yoo J.H., Kang J.H., Shin W.S., Kang M.W. Multiplex PCR for the detection of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes and methicillin resistance among Staphylococcus species. *J. Korean Med. Sci.*, 2003, vol. 18, no. 5, pp. 631–636. doi: 10.3346/jkms.2003.18.5.631
19. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 3, pp. 616–687. doi: 10.1128/CMR.00081-09
20. Ellington M.J., Hope R., Livermore D.M., Kearns A.M., Henderson K., Cookson B.D., Pearson A., Johnson A.P. Decline of EMRSA-16 amongst methicillin-resistant Staphylococcus aureus causing bacteraemias in the UK between 2001 and 2007. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, vol. 65, no. 3, pp. 446–448. doi: 10.1093/jac/dkp448
21. Evans B.A., Amyes S.G. OXA β -Lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, vol. 27, no. 2, pp. 241–263. doi: 10.1128/CMR.00117-13
22. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., Trouillet J.L., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 11, pp. 866–869. doi: 10.1001/jama.1996.03530350048033
23. Falagas M.E., Bakossi A., Pappas V.D., Holevas P.V., Bouras A., Stamata E. Secular trends of blood isolates in patients from a rural area population hospitalized in a tertiary center in a small city in Greece. *BMC Microbiol.*, 2006, vol. 6, no. 1: 41. doi: 10.1186/1471-2180-6-41
24. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, pp. 4961–4967. doi: 10.1128/AAC.00579-09
25. Johnson A.P., Pearson A., Duckworth G. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteraemia in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, vol. 56, no. 3, pp. 455–462. doi: 10.1093/jac/dki266
26. Khokhlova O.E., Hung W.C., Wan T.W., Iwao Y., Takano T., Higuchi W., Yachenko S.V., Teplyakova O.V., Kamshilova V.V., Kotlovsky Y.V., Nishiyama A., Reva I.V., Sidorenko S.V., Peryanova O.V., Reva G.V., Teng L.J., Salmina A.B., Yamamoto T. Healthcare- and community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and fatal pneumonia with pediatric deaths in Krasnoyarsk, Siberian Russia: unique MRSA's multiple virulence factors, genome, and stepwise evolution. *PLoS One*, 2015, vol. 1, pp. 1–30. doi: 10.1371/journal.pone.0128017
27. Kondo Y., Ito T., Ma X.X., Watanabe S., Kreiswirth B.N., Etienne J., Hiramatsu K. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome mec type assignment: rapid identification system for mec, ccr, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, vol. 51, pp. 264–274. doi: 10.1128/AAC.00165-06
28. Lee H.G., Jang J., Choi J.E. Blood stream infections in patients in the burn intensive care unit. *Infect. Chemother.*, 2013, vol. 45, no. 2, pp. 194–201. doi: 10.3947/ic.2013.45.2.194
29. Mandel G.L. Principles and practice of infectious diseases. 9th ed. London: Churchill Livingstone, 2019. 4176 p.
30. Mariani-Kurkdjian P., Doit C., Bingen E. Extended-spectrum beta-lactamase producing-enterobacteriaceae. *Arch. Pediatr.*, 2012, no. 3, pp. 93–96. doi: 10.1016/S0929-693X(12)71280-0
31. Martineau F., Picard F.J., Lansac N., Menard C., Roy P.H., Ouellette M., Bergeron M.G. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, vol. 44, no. 2, pp. 231–238. doi: 10.1128/aac.44.2.231-238.2000
32. McManus B.A., Coleman D.C., Deasy E.C., Brennan G.I., Connell B.O., Monecke S., Ehrlich R., Leggett B., Leonard N., Shore A.C. Comparative genotypes, staphylococcal cassette chromosome mec (scmec) genes and antimicrobial resistance amongst Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus haemolyticus isolates from infections in humans and companion animals. *PLoS One*, 2015, no. 9, pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0138079
33. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2008, no. 21, pp. 538–582. doi: 10.1128/CMR.00058-07
34. Pulcini C., Binda F., Lamkang A.S., Trett A., Charani E. Developing core elements in checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin. Microbiol. Inf.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 20–25. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.033
35. Ray S., Anand D., Purwar S., Samanta A., Upadhey K.V. Association of high mortality with extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL) positive cultures in community acquired infections. *J. Critical Care*, 2018, no. 44, pp. 255–260. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.10.036
36. Rolston K.V., Neshor L., Tarrand T.J. Current microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a retrospective review. *Inf. Dis. Ther.*, 2014, no. 3, pp. 245–256. doi: 10.1007/s40121-014-0048-4
37. Takano T., Higuchi W., Zaraket H., Otsuka T., Baranovich T., Enany S., Saito K., Isobe H., Dohmae S., Ozaki K., Takano M., Iwao Y., Shibuya M., Okubo T., Yabe S., Shi D., Reva I., Teng L.J., Yamamoto T. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 12, pp. 6441–6441. doi: 10.1128/AAC.01001-07
38. Takano T., Hung W.C., Shibuya M., Higuchi W., Iwao Y., Nishiyama A., Reva I., Khokhlova O.E., Yabe S., Ozaki K., Takano M., Yamamoto T. A new local variant (ST764) of the globally disseminated ST5 lineage of hospital-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carrying the virulence determinants of community-associated MRSA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, vol. 57, pp. 1589–1595. doi: 10.1128/AAC.01147-12

39. Unal S., Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Isolated in the MYSTIC Program, 2002–2004. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, vol. 53, no. 4, pp. 256–271. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.002
40. Warnes S.L., Highmore C.J., Keevil C.W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: implications for public health. *mBio*, 2012, vol. 3, no. 6, pp. 489–501. doi: 10.1128/mBio.00489-12
41. Wilson H., Török M.E. Extended-spectrum-beta-lactamases-producing and carbapenem-producing Enterobacteriaceae. *Microb. Genom.*, 2018, vol. 4, pp. 1–14. doi: 10.1099/mgen.0.000218
42. Zwaluw K. van der, Haan A. de, Pluister G.N., Bootsma H.J., Neeling A.J. de, Schouls L.M. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 3: e0123690. doi: 10.1371/journal.pone.0123690

Авторы:

Хохлова О.Е., д.б.н., доцент кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

Ларионова И.А., старший преподаватель кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

Перьянова О.В., к.б.н., зав. кафедрой микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Смоленск, Россия;

Эйдельштейн М.В., к.б.н., зав. лабораторией НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Смоленск, Россия;

Модестов А.А., к.м.н., главный врач КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, Россия;

Еремеева О.Г., врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии-реанимации КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, Россия;

Лазарева И.В., научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;

Акушева Д.Н., преподаватель кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

Лобова Т.И., к.б.н., старший преподаватель кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия;

Поткина Н.К., научный сотрудник Российско-Японского центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, г. Красноярск, Россия;

Сидоренко С.В., д.м.н., профессор, руководитель отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;

Ямамото Т., к.м.н., профессор, директор Международного медицинского образовательного-исследовательского центра (IMERC), Ниигата, Япония; куратор Российско-Японского центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Khokhlova O.E., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology named after B.M. Zelmanovitch, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Larionova I.A., Senior Lecturer, Department of Microbiology named after B.M. Zelmanovitch, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Peryanova O.V., PhD (Biology), Head of the Department of Microbiology named after B.M. Zelmanovitch, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kozlov R.S., PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Full Member, Rector of Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation;

Eidelshtein M.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of the Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation;

Modestov A.A., PhD (Medicine), Chief Doctor, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Eremeeva O.G., Intensivist, Head of the Intensive Care Unit, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Lazareva I.V., Researcher, Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Research Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

Akusheva D.N., Lecturer, Department of Microbiology named after B.M. Zelmanovitch, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Lobova T.I., PhD (Biology), Senior Lecturer, Department of Microbiology named after B.M. Zelmanovitch, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Potkina N.K., Researcher, Russia–Japan Center of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Sidorenko S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Research Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;

Yamamoto T., PhD (Medicine), Professor, Director of the International Medical Education and Research Center, Niigata, Japan; Curator of the Russia–Japan Center of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 14.02.2020
Отправлена на доработку 16.05.2020
Принята к печати 03.06.2020

Received 14.02.2020
Revision received 16.05.2020
Accepted 03.06.2020