

Распространенность генов антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра

А. В. Устюжанин*, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. А. Маханёк

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Распространенным механизмом резистентности является синтез ферментов, инактивирующих антибиотик (АБ). В конце XX века были открыты бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), широко распространившиеся по всему миру. Представители данной группы сложных белковых соединений обладают общими свойствами гидролиза β-лактамов АБ и отличаются друг от друга аминокислотной последовательностью. Генетическими детерминантами, определяющими их синтез, являются гены *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM. **Цель.** Оценить распространенность встречаемости генов *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM у антибиотикорезистентных штаммов энтеробактерий, выделенных из проб пациентов перинатального центра. **Материалы и методы.** В работе исследовали 135 не дублирующих друг друга штаммов БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Биологический материал (кал (92), кровь (1), моча (5), отделяемое цервикального канала (33), послед (4)) поступал от пациентов перинатального центра (43 женщины и 92 новорожденных ребенка), обследованных как по клиническим показаниям, так и в ходе локального микробиологического мониторинга. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили бактериологическим методом, детекцию генов антибиотикорезистентности осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени. **Результаты и обсуждение.** При проведении исследования из 135 штаммов энтеробактерий у 87 (64,4%) успешно определены изучаемые генетические детерминанты антибиотикорезистентности. Из 26 исследованных штаммов *Klebsiella pneumoniae* у 24 (92,3%) удалось установить детерминанты устойчивости к АБ, 50% которых представлены *bla*-CTX-M. Из 66 штаммов *Escherichia coli* у 59 (89,33%) определен генетический профиль антибиотикорезистентности, в котором также преобладает *bla*-CTX-M (67,80%). Однако лишь у 8,10% штаммов *Enterobacter cloacae* удалось определить наличие изучаемых генов. *K. pneumoniae*, несущая сразу три гена антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM, была выделена однократно из пробы отделяемого цервикального канала женщины в возрасте 27 лет. Штаммы *E. coli*, обладающие геном CTX-M, были выделены у 3 пар «мать-ребенок» из 135 штаммов энтеробактерий: у матерей – из отделяемого цервикального канала в третьем триместре беременности, у новорожденных – из фекалий в первую неделю жизни, что может свидетельствовать о возможной передаче устойчивого к АБ микроорганизма либо внутриутробно, либо при прохождении через родовые пути. **Выводы.** Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к АБ среди БЛРС является ген *bla*-CTX-M. Количество штаммов с установленным генетическим профилем устойчивости к АБ достоверно меньше среди *Enterobacter cloacae* ($p < 0,001$). С целью более подробного изучения генетического профиля и установления механизмов формирования антибиотикорезистентности необходимо расширить панель определяемых генов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, энтеробактерии, гены *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Распространенность генов антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(3): 44–49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>.

Prevalence of Antibiotic Resistance Genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM in Enterobacteria Strains Isolated from Perinatal Center Patients

AV Ustyuzhanin**, GN Chistyakova, II Remizova, AA Makhanyok

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

* Для переписки: Устюжанин Александр Владимирович, к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. +7 (908) 924-94-19, факс +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. ©Устюжанин А. В. и др.

** For correspondence: Ustyuzhanin Alexander V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, 1, St. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (908) 924-94-19, fax +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. ©Ustyuzhanin AV, et al.

Abstract

Relevance A common mechanism of resistance is the synthesis of enzymes that inactivate the antibiotic (AB). Since its discovery at the end of the 20th century, ESBLs have spread widely throughout the world. Representatives of this group of complex protein compounds have common properties of hydrolysis of β -lactam antibiotics and differ from each other in amino acid sequence. The genetic determinants that determine their synthesis are the *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, and *bla*-TEM genes. Aims. To assess the prevalence of *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM genes in antibiotic-resistant strains of enterobacteria isolated from samples of patients of the perinatal center. **Materials & Methods.** We studied 135 strains of ESBL-producing enterobacteria isolated during microbiological monitoring from January 01, 2020 to December 31, 2021. Biological material (feces (92), blood (1), urine (5), cervical canal discharge (33), last (4)) came from patients of the perinatal center (43 women and 92 newborns), examined both for clinical indications and during local microbiological monitoring. Species identification of isolated microorganisms was carried out by bacteriological method, detection of antibiotic resistance genes was carried out using real-time PCR. **Results.** In 87 cases (64.4%), the studied genetic determinants of antibiotic resistance were successfully identified. Of the 26 studied strains of *Klebsiella pneumoniae*, 24 (92.3%) were able to establish the determinants of resistance to AB, 50% of which are represented by *bla*-CTX-M. Out of 66 *Escherichia coli*, 59 (89.33%) had a genetic profile of antibiotic resistance, which was also dominated by *bla*-CTX-M (67.80%). However, in the *Enterobacter cloacae* group, it was possible to determine the presence of the studied genes only in 8.10% of cases. *K. pneumoniae* carrying three antibiotic resistance genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM was isolated once from a sample of the cervical canal of a woman aged 27 years. *E. coli* strains carrying the CTX-M gene were isolated from 3 mother-child pairs out of 135 cases: in mothers – from the discharge of the cervical canal in the third trimester of pregnancy, in newborns – from feces in the first week of life, which can indicate possible transmission of an AB-resistant microorganism either in utero or through the birth canal. **Conclusions.** Thus, in the course of the study, determinants of antibiotic resistance of enterobacteria isolated from patients of the perinatal center were identified in 64.4% of cases. The dominant gene leading to the occurrence of AD among ESBL is the *bla*-CTX-M gene. The number of strains with an established genetic profile of resistance to AB is less among *Enterobacter cloacae* ($p < 0.001$). In order to study the genetic profile in more detail and to identify the mechanisms for the formation of antibiotic resistance, it is necessary to expand the detection of observed genes

Keywords: antibiotic resistance, enterobacteria, *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM genes

No conflict of interest to declare.

For citation: Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II et al. Prevalence of antibiotic resistance genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM in enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3): 44–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>.

Введение

Использование антибактериальных препаратов в лечебной практике как на поликлиническом, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи способствует формированию и дальнейшему распространению устойчивых к лекарственным препаратам бактериальных штаммов [1].

Недоношенным новорожденным, родившимся до 37 недели гестации, часто требуется длительное пребывание в стационаре после рождения в связи с морфологической и функциональной незрелостью отдельных органов или систем, а также из-за острой потребности в инвазивных манипуляциях [2]. Колонизация различных биотопов у таких детей чаще начинается во внутрибольничной среде, где существует высокая вероятность инфицирования антибиотикорезистентными штаммами условно-патогенных микроорганизмов. Бактерии, обладающие генами антибиотикорезистентности, в дальнейшем будут участвовать в формировании резистомы человека [3]. В некоторых случаях из-за неполноценной иннервации стенок желудочно-кишечного тракта наблюдается снижение перистальтики кишечника и, как следствие, увеличивается время пребывания бактерий в просвете кишки, что повышает риск их транслокации через эпителиальный слой в подлежащие ткани и кровеносное

русло [4]. По данным ряда авторов, последующая генерализация инфекционного процесса является крайне нежелательной из-за того, что летальный исход неонатального сепсиса в некоторых странах регистрируется на уровне 18% [5]. В исследованиях, проведенных в Италии, Бразилии, Швейцарии и Испании, у 12–50,0% новорожденных, колонизированных бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), регистрировалась инфекция кровотока [6]. Одним из наиболее часто встречающихся возбудителей септицемии является *Klebsiella pneumoniae* [7]. Данный микроорганизм, ассоциированный с поздним неонатальным сепсисом, в неонатологии характеризуется как способствующий повышению уровня заболеваемости, смертности и ограничивающий возможности применения антибактериальных препаратов. Так, *K. pneumoniae* и *Escherichia coli*, продуцирующие БЛРС, в 2014 г. явились причиной внутрибольничной вспышки в отделении интенсивной терапии новорожденных в одном из родильных домов в г. Хаиле (Саудовская Аравия) [8]. В Китае *K. pneumoniae* занимает третье место среди грамотрицательных возбудителей внутрибольничных инфекций [9,10].

Вместе с тем, антибиотикорезистентные штаммы энтеробактерий распространены и за пределами

лечебных учреждений. В частности, они могут быть выделены из кишечного микробиоценоза у 29,5% здоровых детей [11].

Распространенным механизмом резистентности является синтез ферментов, инактивирующих антибиотик (АБ). Феномен БЛРС был открыт в конце XX века и широко распространен во всем мире. Представители данной группы сложных белковых соединений обладают общими свойствами гидролиза β-лактамов антибиотиков и отличаются друг от друга аминокислотной последовательностью. Генетическими детерминантами, определяющими их синтез, являются гены *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM. БЛРС TEM-типа, обнаруженные в изоляте *E. coli*, первично выделены из гемокультуры пациента. β-лактамазы SHV-типа, обозначающие переменную составляющую сульфгидрила и кодируемые хромосомами *K. pneumoniae*, впервые описаны в 1985 г. При этом SHV-2 вариант отличался от SHV-1 заменой аминокислоты Gly на Ser в 238 положении. Ферменты β-лактамазы CTX-M-типа, зарегистрированные одновременно в нескольких странах мира в конце 1980-х годов, и в начале XXI были признаны наиболее распространенной группой БЛРС, заменив TEM и SHV, доминирующих ранее [12]. Наблюдение за циркуляцией штаммов с определением антибиотикограммы является подходом к сдерживанию формирования и распространения устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Локальный мониторинг антибиотикорезистентности, изучение механизмов её возникновения играют большую роль в оценке динамики изменения устойчивости бактериальных штаммов в конкретных условиях, что может быть использовано при формировании клинических протоколов и назначении препаратов для эмпирической терапии и коррекции противоэпидемических мероприятий [13]. Источниками инфекционных агентов для госпитализированных служат другие пациенты, их родственники, медицинский персонал, а факторами передачи являются объекты окружающей среды лечебной организации. Скрининг колонизации кишечного биотопа рассматривается как один из методов профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [14]. Следовательно, на стационарном этапе выхаживания недоношенных детей с сопутствующими патологиями в современных условиях необходимо совершенствование существующего микробиологического мониторинга для своевременного реагирования на распространение штаммов с большим потенциалом вирулентности и антибиотикорезистентности [15,16]. В связи с этим изучение профиля антибиотикорезистентности и механизмов ее формирования является составной частью Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года, утвержденной Правительством РФ 25.09.2017 (№2045-р) [17].

Цель исследования – оценить распространенность генов *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM у антибиотикорезистентных штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра.

Материалы и методы

В работе исследовали 135 не дублирующих друг друга штаммов БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Биологический материал (кал (92 пробы), кровь (1 проба), моча (5 проб), отделяемое цервикального канала (33 пробы), 4 последа) поступал от пациентов перинатального центра (43 женщины и 92 новорожденных ребенка), обследованных как по клиническим показаниям, так и в ходе локального микробиологического мониторинга. Спектр изучаемых энтеробактерий был представлен следующими видами: *E. coli* (66), *K. pneumoniae* (26), *Enterobacter aerogenes* (6), *Enterobacter cloacae* (34), *Citrobacter freundii* (3).

С целью проведения бактериологического исследования биологический материал, доставленный в соответствии с СП 1.2.036-95. 1.2. «Эпидемиология. Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности» и СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 15.02.2021 г. № 62500, сеяли на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск) для выделения энтеробактерий и на кровяно-сывороточный агар (основа-Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов. Видовую идентификацию чистой культуры бактерий, определение антибиотикочувствительности проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN и VITEK AST-N101 и VITEK AST-N360. ДНК бактериальных клеток выделяли из культуры микроорганизмов, выращенной в течение суток при 37 °C с использованием набора «Проба-экспресс» (ООО «Синтол») согласно инструкции производителя. Детекцию генов *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР) в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I (ООО «Синтол») на детектирующем амплификаторе ДТ Лайт (ДНК-технология, Россия). Состав реакционной смеси представлен следующими компонентами: 2,5x ПЦР буфер Б (KCl, TrisHCl (pH8.8), 6,25mM MgCl₂), SynTaq ДНК-полимераза, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20;

1 мкл 25мМ MgCl₂, 5 мкл dd H₂O, по 1 мкл каждого праймера и 2 мкл образца ДНК. Режим амплификации: первоначальная денатурация проводилась при температуре 95 °С в течение 2 мин, затем следовало 30 циклов: денатурация при температуре 94 °С в течение 15 сек; отжиг праймеров при температуре 56 °С для *bla*-SHV и 58 °С для *bla*-CTX и *bla*-TEM в течение 20 сек; элонгация при температуре 72 °С в течение 30 сек; завершающим этапом каждого цикла была детекция продуктов амплификации.

Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты и обсуждение

При проведении исследования из 135 штаммов энтеробактерий для 87 (64,4%) успешно определены изучаемые генетические детерминанты антибиотикорезистентности, которые представлены в таблице 1.

Из 26 исследованных штаммов *K. pneumoniae* у 24 (92,3%) удалось установить детерминанты устойчивости к АБ, 50,0% которых представлены *bla*-CTX-M. Из 66 *E. coli* у 59 (89,3%) определен генетический профиль антибиотикорезистентности, в котором также преобладает *bla*-CTX-M (67,8%). Однако определить наличие изучаемых генов удалось лишь у 8,1% штаммов *E. cloacae*, Количество штаммов с установленными генетическими детерминантами устойчивости к АБ достоверно меньше среди *E. cloacae*, чем у других исследованных бактерий ($p < 0,001$), что диктует необходимость расширения диагностической панели генов для понимания механизма формирования антибиотикорезистентности.

Проведенное исследование показало, что ген *bla*-CTX-M является наиболее часто встречающимся у устойчивых к АБ штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра.

Достоверных отличий в частоте встречаемости гена *bla*-CTX-M в штаммах *K. pneumoniae* и *E. coli* не выявлено ($p = 0,129$).

K. pneumoniae, несущая сразу три гена антибиотикорезистентности – *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM, была выделена однократно из пробы отделяемого цервикального канала женщины в возрасте 27 лет, поступившей в родовое отделение на 31-й неделе беременности с преждевременным излитием околоплодных вод. Данный штамм был устойчив к ампициллин-сульбактаму, амоксицилину/клавуланату, цефотаксиму, ципрофлоксацину, хлорамфениколу, чувствителен к амикацину, гентамицину и имипенему, меропенему. Учитывая фенотипическую структуру антибиотикорезистентности, можно предположить, что этот штамм имеет генетические детерминанты устойчивости не только к бета-лактамам препаратам, но и к АБ других химических групп: фторхинолонам и хлорамфениколу. После родов при посеве последа матери и фекалий её новорожденного ребенка на 7-е сутки жизни рост *K. pneumoniae* не обнаружен. По причине отсутствия клинических показаний не исследовали кровь ребенка, что свидетельствует об исключении инфицирования ребенка внутриутробно или при прохождении через родовые пути. Однако в результате скринингового обследования новорожденных в отделении патологии, из фекалий этого ребенка в возрасте 14 суток была выделена *K. pneumoniae* с аналогичным профилем фенотипической антибиотикорезистентности при отсутствии подобных штаммов у других пациентов педиатрического отделения, что подтверждает кишечную колонизацию антибиотикорезистентным штаммом, источником которого была мать.

Штаммы *E. coli*, обладающие геном CTX-M, были выделены у 3 пар «мать-ребенок» из 135 штаммов энтеробактерий: у матерей – из отделяемого цервикального канала в третьем триместре беременности, у новорожденных – из фекалий в первую неделю

Таблица 1. Распределение генов антибиотикорезистентности *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM среди энтеробактерий
Table 1. Distribution of antibiotic resistance genes *bla*-CTX-M, *bla*-SHV, *bla*-TEM among enterobacteria

Вид бактерий Type of bacteria	Исследовано штаммов Strains investigated	Кол-во штаммов с установленными генами устойчивости Number of strains with identified genes sustainability	Изоляты с одним геном Single gene isolates (n, %)			Изоляты с двумя генами Isolates with two genes (n, %)		Изоляты с тремя генами Isolates with three genes (n, %)
			CTX-M	SHV	TEM	TEM CTX-M	SHV CTX-M	TEM SHV CTX-M
<i>Kl. pneumoniae</i>	26	24	12 (50,0)	-	1(4,2)	2(8,3)	8 (33,3)	1(4,2)
<i>E. coli</i>	66	59	40 (67,8)	-	5 (8,5)	14 (23,7)	-	-
<i>En. cloacae</i>	37	3	2 (66,6)	1 (33,3)	-	-	-	-
<i>C. freundii</i>	3	1	1(100,0)	-	-	-	-	-
<i>En. aerogenes</i>	3	0	-	-	-	-	-	-

Original Articles

жизни, что может свидетельствовать о возможной передаче устойчивого к АБ микроорганизма внутриутробно или при прохождении через родовые пути.

Необходимо отметить, что в первую неделю жизни новорожденного ребенка происходит заселение его кишечника бактериями с генетическими детерминантами антибиотикорезистентности, что создает депо микроорганизмов, обладающих способностью к инаktivации АБ. Это в результате приводит к возникновению риска неэффективности перорального применения ряда антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов, используемых для лечения любой нозологической формы, вызванной грамотрицательными микроорганизмами. Следовательно, актуальной задачей является профилактика передачи резистентного штамма от матери к ребенку.

Обращает на себя внимание факт, что именно устойчивые к антибиотикам условно-патогенные микроорганизмы являются этиологическими агентами генерализованных воспалительных процессов, вызывая экзогенную или эндогенную инфекцию при попадании в кровоток путем транслокации через стенку кишки [18,19]. Тем не менее, одним из препаратов выбора в условиях стационара для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий, является имипенем из группы карбапенемов, однако, как показано в исследовании Yang Y. [20], темпы формирования устойчивости к имипенему у *K. pneumoniae* опережают таковые у *E. coli* и являются самыми быстрыми среди всех видов энтеробактерий, что создает угрозу формирования и распространения мультирезистентных штаммов.

Ген *bla*-SHV детектирован в одном штамме *E. cloacae*, выделенном из кала новорожденного

ребенка на 4-е сутки жизни, гестационный возраст которого 31–32 недели. Ген *bla*-TEM выявлен в 5 штаммах *E. coli* и в одном – *K. pneumoniae*.

Однократно два штамма *K. pneumoniae* с одинаковым генетическим профилем антибиотикорезистентности были выделены как из гемокультуры, так и из фекалий ребенка в возрасте 25 суток. Учитывая клиническую картину, соответствующую генерализованной инфекции, это свидетельствует о вероятном эндогенном инфицировании путем транслокации через стенку кишки.

В условиях стационара могут происходить не только колонизация или инфицирование антибиотикоустойчивыми штаммами бактерий, но и их эрадикация по причине применения эффективной антибиотикотерапии или за счет реализации антагонистических взаимодействий представителей нормального микробиоценоза кишечника, что способствует укреплению здоровья ребенка.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования в 64,4% случаев установлены детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра. Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к АБ среди БЛРС, является ген *bla*-CTX-M. Количество штаммов с установленным генетическим профилем устойчивости к АБ достоверно меньше среди *E. cloacae* ($p < 0,001$). С целью более подробного изучения генетического профиля и установления механизмов формирования антибиотикорезистентности необходимо расширить панель определяемых генов.

Литература

1. Косякова К. Г., Эсаулenco Н. Б., Каменева О. А. и др. Распространенность генов карбапенемаз, *qacE*, *qacED1* и *serA* у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлорексидину. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(5):49–60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>
2. Milic M, Silić M, Cirković V, et al. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. Microorganisms. 2021 Dec 17;9(12):2613. doi: 10.3390/microorganisms9122613. PMID: 34946217; PMCID: PMC8709168
3. Chen Y, Brook T.C., Soe C.Z., et al. Preterm infants harbour diverse *Klebsiella* populations, including atypical species that encode and produce an array of antimicrobial resistance- and virulence-associated factors. Microb Genom. 2020 Jun;6(6):e000377. doi: 10.1099/mgen.0.000377. PMID: 32436839; PMCID: PMC7371107
4. Collins A, Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Jul;103(4):F391–F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388
5. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. J Pediatr. 2018 Oct;201:106–114.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.048. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054165
6. Nordberg V, Peralta AQ, Galindo T, et al. High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Ecuador. PLoS One. 2013 Oct 11;8(10):e76597. doi: 10.1371/journal.pone.0076597. PMID: 24146896; PMCID: PMC3795716
7. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010 May 13;362(19):1804–13. doi: 10.1056/NEJMra0904124. PMID: 20463340; PMCID: PMC3107499
8. Almogbel M., Altheban A., Alenezi M., et al. CTX-M-15 Positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a Maternity Hospital in Ha'il, Saudi Arabia. Infect Drug Resist. 2021 Jul 23;14:2843–2849. doi: 10.2147/IDR.S317079. PMID: 34326652; PMCID: PMC8316756
9. Liu J., Fang Z., Yu Y., et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017–2019. Antimicrob Resist Infect Control. 2021 Aug 16;16(1):121. doi: 10.1186/s13756-021-00989-6. PMID: 34399840; PMCID: PMC8365905
10. Feng D.Y., Zhou Y.Q., Zou X.L., et al. Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China. J Infect Public Health. 2019 Sep-Oct;12(5):630–633. doi: 10.1016/j.jiph.2019.02.014. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824328
11. Сужаева Л. В., Егорова С. А. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей. Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – № 65. – С. 638–644. – DOI 10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644.
12. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. JAC Antimicrob Resist. 2021 Jul 16;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092. PMID: 34286272; PMCID: PMC8284625
13. Виноградова А. Г., Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22. № 2. С. 137–141. DOI 10.36488/ctac.2020.2.137-141.
14. Baier C., Pirr S., Ziesing S., et al. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. J Hosp Infect. 2019 Jul;102(3):325–331. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.021. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716339
15. Припутневич Т. В., Любасовская Л. А., Шуваева М. П. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI века). Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. – Т. 76. – № 2. – С. 133–141. – DOI 10.15690/vramn1523

16. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *ugt*, детектированного в штаммах *Klebsiella pneumoniae*. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):28–32. DOI 10.31631/2073-3046-2020-19-3-28-32
17. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvRED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>, дата обращения 08.02.2022
18. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Филогенетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *ugt* и *fim*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2020. Т. 97. № 6. С. 556–563. DOI 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6.
19. Носкова О. А., Савилов Е. Д., Чemezova Н. Н., Белькова Н. Л. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):56–61. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>
20. Yang Y., Liu J., Muhammad M., et al. Factors behind the prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in pediatric wards. *Medicine* (Baltimore). 2021 Sep 10;100(36):e27186. doi: 10.1097/MD.00000000000027186. PMID: 34516520; PMCID: PMC8428699

References

1. Kosyakova K.G., Esaulenko N.B., Kameneva O.A., Kazakov S.P., Dubinina A.Y., Mezina E.Y., Zaitsev A.A. Prevalence of Carbapenemase Genes, *qacE*, *qacED1* and *cepA* in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria with Different Susceptibility to Chlorhexidine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5):49–60 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>
2. Milic M, Siljic M, Cirkovic V, et al. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. *Microorganisms*. 2021 Dec 17;9(12):2613. doi: 10.3390/microorganisms9122613. PMID: 34946217; PMCID: PMC8709168
3. Chen Y., Brook T.C., Soe C.Z., et al. Preterm infants harbour diverse *Klebsiella* populations, including atypical species that encode and produce an array of antimicrobial resistance- and virulence-associated factors. *Microb Genom*. 2020 Jun;6(6):e000377. doi: 10.1099/mgen.0.000377. PMID: 32436839; PMCID: PMC7371107.
4. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391–F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388.
5. Giannoni E., Agyeman P.K.A., Stocker M., et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018 Oct;201:106–114.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.048. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30054165.
6. Nordberg V., Peralta A.Q., Galindo T., et al. High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Ecuador. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76597. doi: 10.1371/journal.pone.0076597. PMID: 24146896; PMCID: PMC3795716.
7. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1804–13. doi: 10.1056/NEJMra0904124. PMID: 20463340; PMCID: PMC3107499
8. Almogbel M., Altheban A., Alenezi M., et al. CTX-M-15 Positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in the Neonatal Intensive Care Unit of a Maternity Hospital in Ha'il, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist*. 2021 Jul 23;14:2843–2849. doi: 10.2147/IDR.S317079. PMID: 34326652; PMCID: PMC8316756
9. Liu J., Fang Z., Yu Y., et al. Pathogens distribution and antimicrobial resistance in bloodstream infections in twenty-five neonatal intensive care units in China, 2017–2019. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Aug 16;10(1):121. doi: 10.1186/s13756-021-00989-6. PMID: 34399840; PMCID: PMC8365905
10. Feng D.Y., Zhou Y.Q., Zou X.L., et al. Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China. *J Infect Public Health*. 2019 Sep-Oct;12(5):630–633. doi: 10.1016/j.jiph.2019.02.014. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824328
11. Suzhaeva L. V., Egorova S. A. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli*, isolated from children's intestinal microbiota. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (10): 638–644 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644>.
12. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jul 16;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092. PMID: 34286272; PMCID: PMC8284625
13. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Data handling as a basis for local antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020. T. 26. S. 137–141 (in Russ.). DOI 10.36488/cmac.2020.2.137-141
14. Baier C., Pirr S., Ziesing S., et al. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *J Hosp Infect*. 2019 Jul;102(3):325–331. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.021. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716339
15. Pripitnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shuvalova M.P., et al. Healthcare-Associated Infections in Maternity Hospitals of Russian Federation (the State of the Problem at the Beginning of the XXI Century). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):133–141 (in Russ.). DOI 10.15690/vramn1523
16. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Phylogenetic Analysis of the Nucleotide Sequences of the *Uge* Gene Detected in *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):28–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-28-32>
17. <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvRED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>, data obrashcheniya 08.02.2022
18. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. The relatedness of *Klebsiella pneumoniae* strains based on phylogenetic analysis of *ugt* and *fim* genes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* (*Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*). 2020. – Т. 97. – № 6. – С. 556–563. – DOI 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6
19. Noskova O.A., Savilov E.D., Chemezova N.N., Belkova N.L. Antibiotic Resistance of Pathogens of Generalized Purulent Septic Infections in Children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):56–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61>
20. Yang Y., Liu J., Muhammad M., et al. Factors behind the prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in pediatric wards. *Medicine* (Baltimore). 2021 Sep 10;100(36):e27186. doi: 10.1097/MD.00000000000027186. PMID: 34516520; PMCID: PMC8428699

Об авторах

- **Александр Владимирович Устюжанин** – к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Гузель Нуховна Чистякова** – д. м. н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Ирина Ивановна Ремизова** – к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Анна Алексеевна Маханёк** – младший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754

Поступила: 17.03.2022. Принята к печати: 17.05.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Ustyuzhanin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Guzel N. Chistyakova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Irina I. Remizova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Anna A. Makhanyok** – Junior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +79221935099, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754

Received: 17.03.2022. Accepted: 17.05.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.