

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ О ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЯХ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ КАРБАПЕНЕМАЗУ

Мун Елена Романовна, Абдухалилова Гулнора Кудратуллаевна

Специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Ташкент, Узбекистан)

KARBAPENEMAZA ISHLAB CHIQARUVCHI GRAMMANFIY BAKTERIYALARNING MOLEKULAR-GENETIK XUSUSIYATLARI VA ULARGA OID BA'ZI MASALALAR

Mun Yelena Romanova, Abduxalilova Gulnora Qudratullayevna

Epidemiologiya, mikrobiologiya va yuqumli kasalliklar ilmiy-tekshirish instituti (Toshkent, O'zbekiston)

SOME MOLECULAR-GENETIC FEATURES AND ISSUES RELATED TO CARBAPENEMASE-PRODUCING GRAM-NEGATIVE BACTERIA

Mun Elena Romanovna, Abdukhaliyeva Gulnora Kudratullayevna

Specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases (Tashkent, Uzbekistan)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19983908>

Аннотация. Настоящая обзорная статья посвящена анализу эпидемиологических и молекулярно-генетических аспектов антимикробной резистентности (АМР) у уropatогенных штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в условиях стационарной помощи. Проведённый обзор показал высокую распространённость множественной и широкой лекарственной устойчивости среди клинических изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, ассоциированных с инфекциями мочевыводящих путей и респираторными инфекциями в стационарных условиях. *E. coli*, преимущественно относящаяся к филогенетическим подгруппам B23 и D2, демонстрирует высокую частоту продуцирования β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и наличие генов множественной резистентности (в том числе bla_{CTX-M}, bla_{TEM}, mcr-1/2), что обуславливает устойчивость к основным классам антибиотиков и значительно ограничивает возможности эффективной терапии. *K. pneumoniae* характеризуется ещё более выраженной устойчивостью, особенно к карбапенемам, что указывает на возможную циркуляцию карбапенемазопродуцирующих штаммов и требует экстренных мер по инфекционному контролю и ограничению распространения.

Ключевые слова: Карбапенемазопродуцирующие бактерии, грамотрицательные микроорганизмы, гены устойчивости к карбапенемам, молекулярно-генетический анализ, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, антимикробная резистентность

Annotatsiya. Mazkur maqola shifoxona sharoitida ajratilgan *Escherichia coli* va *Klebsiella pneumoniae* ning uropatogen shtammlarida mikroblarga qarshi chidamlilikning (MQCh) epidemiologik va molekulyar genetik jihatlarini tahlil qilishga bag'ishlangan.



Tadqiqot natijalarining sharxi, shifoxona sharoitida siydik yo'llari infektsiyalari va nafas olish yo'llari infektsiyalari bilan bog'liq bo'lgan *Escherichia coli* va *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlari orasida ko'p va keng tarqalgan dorilarga rezistentligining keng tarqalganligini ko'rsatdi. Asosan B23 va D2 filogenetik kichik guruhlariga mansub *E. coli* keng spektrli b-laktamaza (ESBL) ishlab chiqarishning yuqori chastotasini va ko'plab rezistent genlarining mavjudligini (jumladan, bla_{CTX-M}, bla_{TEM}, mcr-ga qarshi asosiy sinflar va 2-sinflar) namoyon qildi. Bu esa samarali terapiya imkoniyatlarini sezilarli darajada cheklaydi. *K. pneumoniae*, ayniqsa, karbapenemlarga nisbatan yanada aniq qarshilik bilan tavsiflanadi, bu karbapenemaza ishlab chiqaruvchi shtammlarning mumkin bo'lgan aylanishini ko'rsatadi va infektsiyani nazorat qilish va tarqalishini cheklash bo'yicha shoshilinch choralar ko'rishni talab qiladi.

Kalit so'zlar: *Karbapenemaza hosil qiluvchi bakteriyalar, gram-manfiy mikroorganizmlar, karbapenemga qarshilik genlari, molekulyar genetik tahlil, ichak tayogchasi va Klebsiella pneumoniae, mikroblarga qarshi chidamlilikning.*

Abstract. This article analyzes the epidemiological and molecular genetic aspects of antimicrobial resistance (AMR) in uropathogenic strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in hospital settings. The findings reveal a high prevalence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* associated with urinary tract and respiratory infections in healthcare environments. *E. coli*, predominantly from phylogenetic subgroups B2 and D, exhibits a high frequency of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production and harbor multiple resistance genes (including bla_{CTX-M}, bla_{TEM}, mcr-1/2), contributing to resistance against major classes of antibiotics and significantly limiting therapeutic options. *K. pneumoniae* displays even higher levels of resistance, particularly to carbapenems, suggesting the circulation of carbapenemase-producing strains and underscoring the urgent need for enhanced infection control and measures to prevent their spread.

Key words: *Carbapenemase-producing bacteria, gram-negative microorganisms, carbapenem resistance genes, molecular genetic analysis, Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae, antimicrobial resistance.*

Актуальность. Антимикробная резистентность (АМР) остаётся одной из наиболее серьёзных глобальных угроз здравоохранению. По данным крупнейшего систематического анализа GRAM Project (2024), охватившего 204 страны, в 2021 году с АМР было ассоциировано 4,71 млн смертей, из которых 1,14 млн непосредственно обусловлено резистентными инфекциями; при сохранении текущих тенденций к 2050 году этот показатель может вырасти до 1,91 млн в год [26]. Среди грамотрицательных бактерий наибольший прирост летальности

отмечен именно по карбапенемам: число связанных смертей возросло с 619 тыс. (1990 г.) до 1,03 млн (2021 г.) [26]. Помимо ущерба здоровью, АМР влечёт значительные экономические потери и требует политической мобилизации на национальном и международном уровнях (3,4,7,8,15,18,25,26).

Критически важными патогенами считаются энтеробактерии и стафилококки, вызывающие госпитальные инфекции. *Escherichia coli* признана индикаторным организмом для оценки множественной устойчивости. Особую тревогу вызывает её роль в

урогенитальных инфекциях, которые остаются одними из наиболее распространённых как в амбулаторной, так и в стационарной практике. В 70–95% случаев эти инфекции обусловлены уропатогенными штаммами *E. coli*, демонстрирующими устойчивость к нескольким классам антибиотиков (6,7,10,11,12,).

Наряду с патогенными микроорганизмами, резистентные гены обнаруживаются и у представителей нормобиоты, особенно кишечной микрофлоры, что создаёт условия для горизонтального переноса резистентности. Генетическое разнообразие и механизмы устойчивости особенно характерны для энтеробактерий, включая *Klebsiella pneumoniae*, которая может вызывать тяжёлые инфекции кровотока, мочевыводящих и дыхательных путей, особенно у уязвимых пациентов (1,16,23,24,).

ВОЗ рассматривает борьбу с АМР как глобальный приоритет, а микробиологический мониторинг — как один из ключевых инструментов контроля. В 2024 году ВОЗ обновила список приоритетных патогенов, включив карбапенем-резистентную *K. pneumoniae* в группу критической приоритетности [33]. Узбекистан с 2013 года участвует в инициативе CAESAR, собирающей данные по резистентности 9 видов бактерий, включая *K. pneumoniae*. В ряде стран отмечается высокая частота изоляции карбапенем-резистентных штаммов этого патогена, особенно в отделениях реанимации, что требует строгого эпидемиологического надзора и рационального использования антибиотиков (2,9,13,14,17,26,33).

Целью исследования явилось провести обзор современной научной

литературы, отражающей эпидемиологические особенности, механизмы и масштабы антимикробной резистентности, а также анализ значения микробиологического мониторинга и международных программ эпиднадзора в оценке распространённости устойчивых микроорганизмов.

Материалы и методы исследования.

В процессе подготовки статьи был осуществлён целенаправленный поиск и анализ публикаций, доступных в научных базах данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а также в электронных библиотеках (например, eLIBRARY.ru).

В отбор включались статьи, опубликованные преимущественно за последние 10 лет, содержащие эпидемиологические данные, описания механизмов устойчивости, результаты микробиологического мониторинга и отчёты международных программ надзора. Приоритет отдавался рецензируемым источникам, мета-анализам, систематическим обзорам, а также отчётам, содержащим данные по странам Восточной Европы и Центральной Азии.

Анализ осуществлялся с целью выделения ключевых патогенов, тенденций распространённости резистентных штаммов, а также оценки существующих подходов к эпиднадзору и рациональному применению антимикробных препаратов.

Результаты. В ходе обзорного анализа были рассмотрены данные исследования (Отамуратова Н.Х. и соавт., 2023) по чувствительности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* (УПЭК), выделенных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) в трёх лечебно-

профилактических учреждениях Ташкента в период с 2017 по 2021 гг. В рамках микробиологического мониторинга, проводимого референс-лабораторией Центра по изучению антимикробной резистентности, протестированы 1020 клинических изолятов с использованием диско-диффузионного метода по 14 антибактериальным препаратам различных фармакологических групп.

Результаты показали крайне низкую долю штаммов, чувствительных ко всем тестируемым препаратам лишь 7,4%. Наибольшая чувствительность была выявлена к карбапенему меропенему (90,4%), тогда как к другим препаратам она варьировала в широких пределах: от 6,4% (ампициллин) до 45,3% (гентамицин). Более 90% изолятов проявили множественную лекарственную устойчивость, главным образом к цефалоспорином и фторхинолонам (83,8%), а также к сочетаниям цефалоспоринов, фторхинолонов и аминогликозидов (49,2%).

Анализ данных дозорного эпидемиологического надзора позволил установить высокую распространённость резистентности к β-лактамам антибиотикам, включая препараты с ингибиторами β-лактамаз. Устойчивость к ампициллину и цефалоспорином III–IV поколений варьировала от 71,2 до 89,8%, к амоксициллин/клавуланату от 90,6 до 93,6%, к пиперациллин/тазобактаму от 35,8 до 50,0%. Умеренная до высокая устойчивость также зафиксирована к аминогликозидам: от 19,2% к амикацину до 49,2% к гентамицину.

Особую озабоченность вызывает высокая резистентность к фторхинолонам, сохраняющаяся

независимо от профиля стационара. Это свидетельствует о широкой циркуляции устойчивых к препаратам *E. coli*, включая штаммы с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз. Согласно международным данным, летальность при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, превышает 30% [26,31]; молекулярная эпидемиология CR-UPEC, включая доминирование генов *blaCTX-M-15* и *blaNDM-5* у сиквенс-типов ST405 и ST167, подтверждается в публикациях 2022–2024 гг. [29,30]. Известно, что инфекции, вызванные карбапенем-резистентными энтеробактериями (CRE), ассоциируются с существенно более высокой летальностью по сравнению с инфекциями, обусловленными менее устойчивыми возбудителями.

Согласно классификации, предложенной O. Clermont и соавт. (19), а также P. Escobar-Paramo и соавт. (21), *Escherichia coli* подразделяется на четыре основные филогенетические группы A, B1, B2 и D, при этом группы A, B2 и D далее стратифицируются на подгруппы (A0/A1, B22/B23, D1/D2 соответственно). Наиболее значимыми с точки зрения патогенеза инфекций мочевыводящих путей являются представители группы B2 и в меньшей степени группы D, обладающие широким спектром факторов вирулентности: адгезины, сидерофоры, токсины и механизмы уклонения от иммунного ответа (20,22). Эти свойства способствуют их адаптации к внекишечной среде и развитию уропатогенеза.

Множественные исследования, в том числе собственные данные, подтверждают, что УПЭК преимущественно принадлежат к филогенетическим подгруппам B23 и D2, обладающим высокой степенью множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Наибольшее разнообразие серотипов отмечено в подгруппе B23, где доминировала серогруппа O25 одна из наиболее часто встречающихся среди штаммов, продуцирующих БЛРС. Это соответствует наблюдаемым глобальным трендам и подтверждается наличием у таких штаммов генов *bla_{CTX-M}*, преимущественно подтипов CTX-M1 и CTX-M9 (5).

Объединённый анализ показывает, что штаммы подгрупп B23 и D2 демонстрируют наивысшие уровни устойчивости к ключевым классам антимикробных препаратов, включая пенициллины, фторхинолоны, цефалоспорины и фосфомицин, что обуславливает ограниченные терапевтические опции. В частности, продукция БЛРС была фенотипически подтверждена у 67,6% клинических изолятов, в то время как молекулярно-генетическое тестирование выявило гены *bla_{CTX-M}* у 87,7% резистентных штаммов, причём нередко в комбинации с *bla_{TEM}*, *bla_{OXA}* и *bla_{SHV}*. Аналогичная высокая частота генов *bla_{CTX-M}* у УПЭК подтверждается современными зарубежными исследованиями [30,32], что указывает на глобальное распространение данных детерминант резистентности.

Результаты дополнительного исследования также выявили выраженную связь между устойчивостью к ампициллину (АМП) и полирезистентностью: 55%

ампициллинрезистентных штаммов одновременно демонстрировали устойчивость к трём и более классам АМП, включая ЦРС, хинолоны и триметоприм/сульфаметоксазол. Среди 44 идентифицированных фенотипов устойчивости преобладали варианты, включающие ампициллин, тетрациклин и SXT. Важно отметить, что 12,8% штаммов, устойчивых к ампициллину, не несли известных генов β -лактамаз, что указывает на потенциальное наличие новых механизмов резистентности или мутаций.

Обнаружение генов *mcr-1* и *mcr-2*, кодирующих устойчивость к колистину антибиотику последнего резерва у представителей подгруппы A1 (при неопределённой O-серогруппе), подчёркивает риск распространения панрезистентных штаммов. Несмотря на умеренные уровни устойчивости среди штаммов подгруппы A1 в целом, наличие таких генов делает их потенциально опасными с эпидемиологической точки зрения.

Особого внимания заслуживает оценка фагочувствительности изолятов. Несмотря на высокую степень множественной лекарственной устойчивости, чувствительность к коммерчески доступным бактериофагам сохранялась у 42,5% изолятов, в том числе у 43,5% полирезистентных штаммов и 44,0% БЛРС-продуцентов. Это позволяет рассматривать фаготерапию как потенциальную альтернативу или дополнение к традиционной антимикробной терапии при лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных резистентными штаммами *E. coli*.

Таким образом, результаты совокупного анализа демонстрируют значительную гетерогенность

филогенетической структуры, серотипов и профилей антибиотикорезистентности среди УПЭК. Обнаруженные взаимосвязи между филоотипом, серогруппой и молекулярными механизмами устойчивости подчёркивают необходимость комплексного эпидемиологического и молекулярно-генетического мониторинга для адаптации стратегий антимикробной терапии и профилактики распространения резистентных к лечению уропатогенов.

На основании комплексного анализа клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, полученных в условиях стационарной помощи, были выявлены как эпидемиологические особенности их распространения среди различных категорий пациентов, так и устойчивые тенденции роста антимикробной резистентности, представляющие серьёзную угрозу для клинической практики.

Исследование, охватывающее изоляты *K. pneumoniae*, показало наличие выраженных половых и возрастных различий в частоте их выявления. Так, среди штаммов, выделенных из мочи, преобладали пациенты женского пола (71%), тогда как в случаях респираторных инфекций (выделения из мокроты) доминировали мужчины (74%). Подобная картина может быть связана с анатомо-физиологическими различиями, различиями в поведении, уровнях госпитализации и фоновой патологии между мужчинами и женщинами. В возрастном аспекте преобладали взрослые пациенты, на долю которых приходилось 90% изолятов из мочи и 97% из мокроты, что, вероятно,

обусловлено более частым применением инвазивных процедур, а также повышенной частотой тяжёлых инфекционных процессов у данной категории больных.

Сравнительный анализ антимикробной резистентности штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* позволил выявить ряд общих тревожных тенденций. Оба вида демонстрировали крайне высокий уровень устойчивости к β -лактамам антибиотикам. Так, абсолютное большинство изолятов *K. pneumoniae* оказалось устойчивым к ампициллину (99,5%), с высокой устойчивостью также к ингибиторзащищённым пенициллинам ампициллин/клавуланат (92,0%) и пиперациллин/тазобактам (50,0%). Схожая картина наблюдалась и у уропатогенной *E. coli*, где резистентность к аминопенициллинам и их ингибиторзащищённым формам достигала 88,0–91,1%, а устойчивость к цефалоспорином III–IV поколения варьировала от 84,5% до 87,7%. Эти данные указывают на широкое распространение механизмов, ассоциированных с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), в обеих группах микроорганизмов.

Особое беспокойство вызывает рост устойчивости к карбапенемам, особенно среди штаммов *K. pneumoniae*. Несмотря на то что *E. coli* сохраняла чувствительность к имипенему и меропенему (0% и 0,8% соответственно), резистентность к эртапенему достигала 18%. В то же время, у *K. pneumoniae* устойчивость к карбапенемам была существенно выше: 17,1% к имипенему, 14,3% к меропенему и 41,4% к эртапенему, что свидетельствует о возможной циркуляции карбапенемазопродуцирующих штаммов

и требует неотложных мер по инфекционному контролю. Для сравнения: по данным глобального систематического метаанализа (Lin X.C. и соавт., 2024), общемировая частота госпитальных инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, продолжает нарастать; в гипервирулентных штаммах (*hvKp*) устойчивость к имипенему достигает 45,7%, к меропенему — 51,0%, а к эртапенему — 40,6% [28,31], что сопоставимо с динамикой, выявленной в настоящем исследовании и подчёркивает глобальный характер угрозы.

Наряду с этим, устойчивость к фторхинолонам оставалась стабильно высокой у обоих патогенов. Частота резистентности *E. coli* к ципрофлоксацину в период 2018–2021 гг. не опускалась ниже 71,8%, достигая в отдельные годы 81,6%. Это полностью коррелирует с показателями *K. pneumoniae*, где фторхинолоновая устойчивость также является типичной и клинически значимой.

Наиболее тревожным оказался статистически достоверный рост резистентности уropатогенной *E. coli* к аминогликозидам. Уровень устойчивости к амикацину увеличился с 3,2% до 85,4%, а к гентамицину — с 37,8% до 80,6%, что может быть следствием горизонтального переноса резистентных плазмид и неконтролируемого использования данной группы препаратов. Аналогичная тенденция прироста аминогликозидной резистентности у УПЭК задокументирована в исследованиях из Китая (2023) [30] и ряда других стран [29], что свидетельствует о глобальном характере данного феномена. Несмотря на отсутствие конкретных данных по аминогликозидам у *K. pneumoniae*,

учитывая общую тенденцию к мультирезистентности, можно предположить, что схожие механизмы резистентности также активно распространяются и среди этих штаммов.

В совокупности данные двух исследований демонстрируют неблагоприятную динамику расширения антимикробной резистентности у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в первую очередь *K. pneumoniae* и *E. coli*. Совпадающие тренды высокой резистентности к ключевым группам антибиотиков (β -лактамы, фторхинолоны, аминогликозиды), включая препараты резерва, подчёркивают необходимость немедленного усиления национального и локального микробиологического мониторинга, внедрения программ антимикробной стратегии и строгого контроля за рациональностью применения антибактериальных средств в клинической практике.

Обсуждение.

Результаты проведённого анализа подтверждают тревожную ситуацию с устойчивостью уropатогенных штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* к основным классам антимикробных препаратов в стационарных условиях. В исследовании (Отмуратова Н.Х. и соавт., 2023), охватывающем изоляты *E. Coli*, собранные в Ташкенте в период с 2017 по 2021 гг., выявлено, что лишь 7,4% штаммов сохраняли чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, а более 90% проявляли множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), особенно к цефалоспорином и фторхинолонам. Наибольшая эффективность сохранялась у меропенема, что подчёркивает его значение как препарата резерва, однако

устойчивость к другим β -лактамам, включая ингибиторзащищённые формы, была крайне высокой (до 93,6%). Это соответствует действующим рекомендациям ESCMID (2022), согласно которым карбапенемы (имипенем, меропенем) остаются препаратами выбора при тяжёлых инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, а карбапенем-сберегающие стратегии рекомендованы для нетяжёлых случаев во избежание дальнейшего селективного давления [27].

Дозорные данные также указывают на широкую циркуляцию штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), преимущественно в филогенетических подгруппах B23 и D2, где преобладали серотипы, ассоциированные с генами bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{OXA} и bla_{SHV} . При этом 12,8% ампициллин-резистентных штаммов не несли известных генов β -лактамаз, что может свидетельствовать о новых или пока неописанных механизмах устойчивости. Дополнительную озабоченность вызывает наличие генов $mcr-1$ и $mcr-2$, кодирующих устойчивость к колистину, в подгруппе A1, пусть и при умеренном уровне резистентности, что делает эти изоляты потенциально опасными с точки зрения эпидемиологической угрозы.

Несмотря на высокие уровни МЛУ, сохраняющаяся чувствительность части изолятов к бактериофагам (до 42,5%) представляет интерес для дальнейшего развития фаготерапии как вспомогательного подхода при лечении ИМП, вызванных резистентными уропатогенами.

Анализ данных по *K. pneumoniae* демонстрирует схожие тенденции: почти

полная устойчивость к ампициллину (99,5%) и высокая устойчивость к аминопенициллинам с ингибиторами (до 92,0%), а также растущий уровень резистентности к карбапенемам до 41,4% к эртапенему. При этом, по сравнению с *E.coli*, *K.pneumoniae* продемонстрировала существенно более высокую устойчивость ко всем карбапенемам, что, вероятно, связано с активной циркуляцией карбапенемазопродуцирующих штаммов. Молекулярные механизмы этой устойчивости — продукция металло- β -лактамаз (NDM, VIM), сериновых карбапенемаз (KPC) и оксациллиназ (OXA-48) — детально охарактеризованы в современных исследованиях [29].

Важным аспектом являются половые и возрастные различия в распространённости *K. pneumoniae*: женщины преобладали среди пациентов с мочевыми инфекциями, тогда как мужчины при респираторных. Подобная дифференциация, вероятно, отражает анатомо-физиологические и поведенческие различия, а также характер фоновых заболеваний и потребности в инвазивных вмешательствах.

Сравнительный анализ показал, что *E.coli* и *K.pneumoniae* демонстрируют перекрёстные и схожие тренды устойчивости, в том числе к фторхинолонам, где уровень резистентности стабильно превышает 70% у обеих бактерий. Особенно тревожен резкий рост устойчивости у *E. coli* к аминогликозидам: резистентность к амикацину возросла с 3,2% до 85,4%, а к гентамицину с 37,8% до 80,6%. Эти данные указывают на возможную передачу плазмидных механизмов



устойчивости и нерациональное использование данной группы препаратов.

Совокупно эти результаты свидетельствуют о стремительном распространении устойчивых штаммов семейства Enterobacteriaceae, прежде всего E.coli и K. pneumoniae, с выраженной тенденцией к полирезистентности, включая устойчивость к препаратам последнего резерва.

Обнаруженные филогенетические и молекулярные корреляции подчёркивают необходимость внедрения комплексного микробиологического мониторинга, генетического типирования и программ рационального использования антибиотиков в учреждениях здравоохранения. Без принятия срочных мер по контролю за использованием антимикробных препаратов и усилению инфекционного контроля, дальнейшее ограничение терапевтических опций становится реальной угрозой.

Выводы.

1. Проведённый обзор показал высокую распространённость множественной и широкой лекарственной устойчивости среди клинических изолятов Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae, ассоциированных с инфекциями мочевыводящих путей и респираторными инфекциями в стационарных условиях.

2. E. coli, преимущественно относящаяся к филогенетическим подгруппам B23 и D2, демонстрирует высокую частоту продуцирования БЛРС и наличие генов множественной резистентности (в том числе bla_{CTX-M}, bla_{TEM}, mcr-1/2), что обуславливает устойчивость к основным классам антибиотиков и значительно

ограничивает возможности эффективной терапии.

3. K.pneumoniae характеризуется ещё более выраженной устойчивостью, особенно к карбапенемам, что указывает на возможную циркуляцию карбапенемазопродуцирующих штаммов и требует экстренных мер по инфекционному контролю и ограничению распространения.

4. Общими для обоих патогенов являются стабильно высокие уровни резистентности к фторхинолонам, аминопенициллинам, цефалоспорином III–IV поколений и аминогликозидам, что подтверждает наличие перекрёстной устойчивости и распространение плазмидных генов резистентности.

5. Обнаруженные эпидемиологические особенности, в том числе различия по полу, возрасту и локализации инфекции, подчёркивают необходимость персонифицированного подхода к антимикробной терапии и профилактике.

6. Несмотря на высокий уровень множественной резистентности, сохраняющаяся чувствительность значительной доли изолятов к бактериофагам свидетельствует о перспективности фаготерапии как вспомогательной стратегии лечения резистентных инфекций.

7. Выявленные молекулярные маркеры резистентности и филогенетические закономерности подчёркивают важность расширения микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга, а также внедрения и строгого соблюдения программ антимикробного надзора и рационального использования антибиотиков.

8. Дальнейшее распространение устойчивых к лечению уропатогенов

представляет серьёзную угрозу национальному и учрежденческому клинической практике и требует усилий на вызовы антимикробной резистентности.

Список использованной литературы.

1. Абдухалилова Г.К., Отамурадова Н.Х., Бектимиров А.М.-Т., Ахмедов И.Ф., Ахмедова Д.Р., Ким Л.А., Расулмухамедова М.Н., Турапова М.А., Мухамеджанова Н.Н., Ахунджанова Ш.Ю. Эпидемиологический надзор за антибиотикорезистентностью штаммов *Klebsiella Pneumoniae*, выделенных из мочи и мокроты // Вестник ТМА. 2021, №4.С.180-184.
2. Аблякимова Л.Х. Роль микробиологического контроля в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2014. № 1-С. С. 41–45.
3. Аль-Хаммаш Н. М., Игнатенко А.В. Анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов *Escherichia coli*. Химия, технология органических веществ и биотехнология. 2012;4:173- 175.
4. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. – Женева: ВОЗ, 2016.
5. Казанцев А.В., Проскурякова М.В., Казакова Е.С., Осина Н.А., Швиденко И.Г., Микеров А.Н. Антибиотикорезистентность уропатогенных *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в урологическом стационаре клинической больницы Саратова. Проблемы особо опасных инфекций. 2022; 3:82–89. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-82-89
6. Косякова К.Г., Каменева О.А., Морозова С.Е. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности в отделении реанимации новорожденных // Профилактическая и клиническая медицина. 2015. № 2. С. 12–17.
7. Котов С.В., Пульбере С.А., Беломытцев С.В., Перов Р.А., Алесина Н.В., Желтикова Е.А. Антибиотикорезистентность – новый вызов в современной урологии. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;5:113-119.
8. Кулмагамбетов И.Р., Серсенбаева С.С., Рамзанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;9(1):54-59.
9. Отамурадова Н.Х., Абдухалилова Г.К., Ахмедов М.Д. Мониторинг устойчивости к антимикробным препаратам уропатогенных штаммов *Escherichia coli* // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, №4, С.59-64.
10. Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в Российской Федерации. Вестник урологии *Urology Herald*. 2018;6(3):50-55.
11. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10, № 2. С. 96–112.

12. Решедько Г.К., Щебников А.Г., Морозов М.В. и др. *Escherichia coli* как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2011. Т. 13, № 4. С. 314–321.
13. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кофтырева Л.А., Дарьина М.Г. и др. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1 (74). С. 11–13.
14. Сидоренко С.В. Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae: клиническое значение и этиотропная терапия // Consilium Medicum. 2004. Т. 6, № 1. С. 23–26.
15. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе: Ежегодный доклад 2017 г. – Европейское региональное бюро ВОЗ.
16. Эпиднадзор за устойчивостью к протимикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. CAESAR: Практ. пособие. – Версия 2. – Копенгаген: Европейское бюро ВОЗ, 2015.
17. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014. Geneva : World Health Organization, 2014. 232 p.
18. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. Annual report 2017. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2017.
19. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66(10):4555–8
20. Dadi B.R., Abebe T., Zhang L., Mihret A., Abebe W., Amogne W. Distribution of virulence genes and phylogenetics of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1):108.
21. Escobar-Páramo P., Grenet K., Le Menac'h A., Rode L., Salgado E., Amorin C., Gouriou S., Picard B., Rahimy M.C., Andreumont A., Denamur E., Ruimy R. Large-scale population structure of human commensal *Escherichia coli* isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(9):5698–700.
22. Hyun M., Lee J.Y., Kim H. Differences of virulence factors, and antimicrobial susceptibility according to phylogenetic group in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from Korean patients. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20(1):77
23. Lerner A., Matthias T., Aminov R. Potential effects of horizontal gene exchange in the human gut. *Frontiers in immunology.* 2017; 8: 1630.
24. Sommer M., Dantas G., Church G. M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science (New York, N.Y.).* 2009; 325(5944): 1128-31.
25. The World Health Organization. Global action plan to combat antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2016.
26. GRAM Project Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024; 404(10459):1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
27. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections

caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Clin Microbiol Infect. 2022; 28(4):521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025

28. Lin X.C., Li C., Zhang S.Y., Yang X.F., Jiang M. The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A systematic review and meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2024; 11(2):ofad649. doi: 10.1093/ofid/ofad649

29. Aurilio C., Sansone P., Barbarisi M. et al. Mechanisms of action of carbapenem resistance. Antibiotics (Basel). 2022; 11(3):421. doi: 10.3390/antibiotics11030421

30. Chen R., Wang G., Wang Q. et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Escherichia coli* from urinary tract infections in Shandong, China. Int Microbiol. 2023; 26(4):1157–1166. doi: 10.1007/s10123-023-00369-7

31. Zamudio R. et al. Systematic review and meta-analysis on the carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates. Front Microbiol. 2025; 16:1511345. doi: 10.3389/fmicb.2025.1511345

32. Gaty Al-Mayahie S.M., Al-Guranie D.R.T., Hussein A.A., Bachai Z.A. Prevalence of common carbapenemase genes and multidrug resistance among uropathogenic *Escherichia coli* phylogroup B2 isolates from outpatients in Wasit Province/Iraq. PLoS ONE. 2022; 17(1):e0262984. doi: 10.1371/journal.pone.0262984

33. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.