



Реализация микробиологического мониторинга для прогнозирования полирезистентного фенотипа респираторных изолятов на основе анализа факторов риска у пациентов с внебольничной пневмонией

Боброва О. П.^{1,2}, Зырянов С. К.³, Черная В. В.¹, Стаценко М. В.¹, Парыгина О. А.¹

¹ ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Изучение факторов риска наличия полирезистентных возбудителей на региональном уровне, предопределяющих множественную устойчивость, является важной составляющей для персонализации применяемых стратегий эмпирической антимикробной терапии в рамках эпидемиологической безопасности.

Цель. Изучение и анализ факторов полирезистентности для оптимизации выбора эмпирической антимикробной терапии у пациентов с внебольничной пневмонией на региональном уровне.

Материалы и методы. У 533 пациентов с внебольничной пневмонией стационарного профиля ретроспективно оценивались клинические, микробиологические и молекулярно-генетические факторы риска наличия полирезистентных возбудителей регионального значения. Для прогнозирования влияния факторов риска на полирезистентность респираторных изолятов на региональном уровне применялся метод построения кривых ROC.

Результаты. Определены лидирующие респираторные изоляты в этиологии внебольничной пневмонии на региональном уровне. Продemonстрирован высокий уровень ассоциативной резистентности у респираторных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, требующий облигатного проведения микробиологического и молекулярно-генетического тестирования для выбора стартовой антимикробной терапии. Частота продуцирования карбапенемаз у лидирующего этиологически значимого микроорганизма *Klebsiella pneumoniae* составила 60%; наличие множественности механизмов резистентности — 30%, наличие металло-бета-лактамаз типа NDM составило 42% соответственно. В построенных моделях прогнозирования практически значимыми факторами для реализации полирезистентности на региональном уровне стали: предшествующая госпитализация и антимикробная терапия, пребывание в учреждениях длительного ухода, предпочленность карбапенемными антибиотиками, ассоциативная продукция карбапенемаз с бета-лактамазами расширенного спектра.

Заключение. Полученные результаты показывают значимость комплексного анализа клинических и микробиологических факторов для прогнозирования фенотипа полирезистентности в условиях конкретной медицинской организации и оптимизации эмпирического выбора антимикробных препаратов.

Ключевые слова: полирезистентность; фенотип; внебольничная пневмония; прогнозирование; факторы риска

Для цитирования: Боброва О. П., Зырянов С. К., Черная В. В., Стаценко М. В., Парыгина О. А. Реализация микробиологического мониторинга для прогнозирования полирезистентного фенотипа респираторных изолятов на основе анализа факторов риска у пациентов с внебольничной пневмонией. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(2):58-71. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-074>. EDN: FUCCBB.

Поступила: 10.04.2025. **В доработанном виде:** 11.05.2025. **Принята к печати:** 10.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Implementation of microbiological monitoring to predict the multidrug-resistant phenotype of respiratory isolates based on risk factor analysis in patients with community-acquired pneumonia

Olga P. Bobrova^{1,2}, Sergey K. Zyryanov³, Vita V. Chernaya¹, Marina V. Statsenko¹, Olga A. Parygina¹

¹ Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Studying risk factors for the presence of multidrug-resistant pathogens at the regional level, which predetermine multiple resistance, is an important component for personalizing the applied strategies of empirical antimicrobial therapy within the framework of epidemiological safety.

Objective. To study and analyze factors of polyresistance to optimize the choice of empirical antimicrobial therapy in patients with community-acquired pneumonia at the regional level.

Materials and methods. Clinical, microbiological and molecular genetic risk factors for the presence of multidrug-resistant pathogens of regional significance were retrospectively assessed in 533 patients with community-acquired pneumonia of inpatient profile. To predict the impact of risk factors on the multidrug resistance of respiratory isolates at the regional level, the method of constructing ROC curves was used.

Results. The leading respiratory isolates in the etiology of community-acquired pneumonia at the regional level were determined. A high level of associative resistance was demonstrated in respiratory isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, requiring mandatory microbiological and molecular genetic testing to select initial antimicrobial therapy. Frequency of carbapenemase production in the leading etiologically significant microorganism *Klebsiella pneumoniae* was 60%; the presence of multiple resistance mechanisms was 30%, the presence of metallo-beta-lactamases of the NDM type was 42%, respectively. In the constructed forecasting models, the following factors became practically significant for the implementation of polyresistance at the regional level: previous hospitalization and antimicrobial therapy, stay in long-term care facilities, prior treatment with carbapenem antibiotics, and associative production of carbapenemase with extended spectrum beta-lactamases.

Conclusion. The obtained results demonstrate the importance of a comprehensive analysis of clinical and microbiological factors for predicting the polyresistance phenotype in a specific medical organization and optimizing the empirical choice of antimicrobial drugs.

Keywords: polyresistance; phenotype; community-acquired pneumonia; prognosis; risk factors

For citation: Bobrova OP, Zyryanov SK, Chernaya VV, Statsenko MV, Parygina OA. Implementation of microbiological monitoring for predicting the multidrug-resistant phenotype of respiratory isolates based on risk factor analysis in patients with community-acquired pneumonia. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(2):58–71. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-074>. EDN: FUCBB.

Received: 10.04.2025. Revision received: 11.05.2025. Accepted: 10.06.2025. Published: 30.06.2025.

Введение / Introduction

Особенности тенденций микробного пейзажа внебольничной пневмонии с одновременным ростом резистентности к антимикробным препаратам у причинно-значимых возбудителей в современных условиях, несмотря на имеющиеся возможности этиотропной диагностики, диктуют проведение, как правило, стартовой эмпирической антимикробной терапии [1]. Микробиологическое разнообразие возможных возбудителей внебольничной пневмонии, сроки проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований в медицинских организациях, известность факторов риска полирезистентности определяют возможности персонализированного выбора эмпирической антимикробной терапии у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей на примере внебольничной пневмонии [2].

Персонализация в каждой медицинской организации факторов риска полирезистентных возбудителей, определяющих множественную устойчивость к применяемым классам антимикробных препаратов, является важной составляющей для рационализации антимикробной терапии и влияния на прогноз заболевания [3, 4]. Изучение структуры причинно-значимых возбудителей, а также

мониторирование резистентности в каждой медицинской организации является неотъемлемой частью эпидемиологической безопасности в рамках риск-ориентированного подхода [5, 6]. Изучение приоритетных факторов риска полирезистентности возбудителей внебольничной пневмонии на региональном уровне в части взаимовлияния микробиологических и клинических факторов риска имеет актуальное значение для стратегии сдерживания антимикробной резистентности, достижения эффективности лечения [7, 8, 9].

Цель исследования / Objective — изучение и анализ факторов полирезистентности для оптимизации выбора эмпирической антимикробной терапии у пациентов с внебольничной пневмонией на региональном уровне.

Материалы и методы / Materials and methods

В ретроспективное исследование включены 533 пациента с внебольничной пневмонией, получивших лечение в стационарных условиях многопрофильной медицинской организации ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

(ФСНКЦ ФМБА) в 2024 году. Все пациенты, включённые в исследование, были госпитализированы бригадами скорой медицинской помощи. Тяжесть внебольничной пневмонии и необходимость госпитализации в палату интенсивной терапии определялась по шкале SMARTCO [10]. Средний возраст пациентов составил $55,73 \pm 19,29$ лет. Все пациенты проходили стандартное клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям «Внебольничная пневмония у взрослых» (2024 г.) [3]. Гендерная структура пациентов характеризовалась статистически незначимыми различиями между мужчинами (56%) и женщинами (44%) $p=0,09$.

Микробиологический анализ: забор биоматериала для микробиологического исследования осуществлять в соответствии с утверждённым локальным протоколом ФСНКЦ ФМБА (Красноярск) «Алгоритм взятия мокроты / трахеального аспирата на микробиологическое (культуральное) исследование А. 2024–16.2–01». Оценка чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам проводилась в соответствии с российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, версия 2024–02, рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, v. 15.0), 2024 г. [11]. Минимальную ингибирующую концентрацию полирезистентных микроорганизмов определяли методом серийных разведений. Фенотипический скрининг наличия продукции факторов резистентности проводили с использованием коммерческих наборов диско-диффузионным методом с оценкой по критериям EUCAST v. 15.0. Фенотипы резистентности определялись как полирезистентные (MDR) — нечувствительные более чем к трём классам различных антимикробных препаратов, экстремально (чрезвычайно) резистентные (XDR) — чувствительные не более чем к 1–2 классам различных антимикробных препаратов, панрезистентные (PDR) — резистентные ко всем классам антимикробных препаратов [12].

Молекулярно-генетический анализ: для быстрой этиологической диагностики из биоматериала с задней стенки глотки определяли ДНК

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* методом ПЦР с помощью гибридационно-флуоресцентной детекции в режиме «реального времени».

Гены резистентности микроорганизмов определялись методом ПЦР (гибридационно-флуоресцентная детекция в режиме реального времени) в соответствии с МУ 1.3.2569–09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности» [13]. Материалом для ПЦР служила ДНК, выделенная из образцов бактериальных культур, полученных путём посева биологического материала на плотную или жидкую питательную среду.

Статистические методы: обработку полученных данных проводили с применением программы IBM SPSS Statistics 20.0 (США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Непараметрические данные представлялись в виде медианы 1-го, 3-го квартилей; параметрические — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Применялся метод прогнозирования с построением кривых ROC, для оценки качества которых рассчитывались чувствительность (Se), специфичность ($Sp = 1 - Sp$) и точность (Accuracy), а также определение границы оптимального близкого соотношения специфичности и чувствительности (порог отсека — optimal cut-off value), позволяющей применять модель на практике. Качество кривых ROC оценивали по экспертной шкале для значений AUC, где значения 0,5–0,6 соответствовали неудовлетворительному; 0,6–0,7 — среднему; 0,7–0,8 — хорошему; 0,8–0,9 — очень хорошему; 0,9–1 — отличному качеству, соответственно. При $p < 0,05$ асимптотической значимости и $> 0,5$ ДИ 95% принималась гипотеза о прогностической значимости модели.

Результаты / Results

Клиническая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 1. Clinical characteristics of patients with community-acquired pneumonia, n=533

Показатели	
Возраст, лет ($M \pm$)	$55,73 \pm 19,29$
Мужчины, n (%)	299 (56)
Женщины, n (%)	234 (44)
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm$)	$26,42 \pm 4,81$

Показатели	
Билирубин, мкмоль/л (M±)	23,11±8,81
АСТ, ед (M±)	60,31±87,93
АЛТ, ед (M±)	42,04±19,14
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин (M±)	84,67±19,09
Альбумин, г/л (M±)	26,76±5,05
SpO2, % (Me: P25; P75)	89,30 (78;98)
Чайльд Пью, баллы (M±)	5,58±1,33
СКАТ2, n (%)	474 (89)
Прокальцитонин, нг/мл (Me: P25; P75)	10,16 (2;42)
Лейкоциты в мкл (Me: P25; P75)	11755 (3200;26000)
Лимфоциты относит., % (Me: P25; P75)	18,26 (2,2;49)
Тяжелая пневмония, n (%)	91 (17)
Среднетяжелая пневмония, n (%)	442 (83)
Полисегментарность пневмонии, n (%)	442 (83)
ХОБЛ, n (%)	64 (12)
Эндокринопатии, n (%)	229 (43)
Вирусные инфекции, n (%)	27 (5)
Инфекция МВП, n (%)	117 (22)
ССЗ, n (%)	341 (64)
Вторичное иммунодефицитное состояние (ВИЧ-инфекция), n (%)	69 (13)
Индекс Charlson, баллы (M±)	3,93±1,49

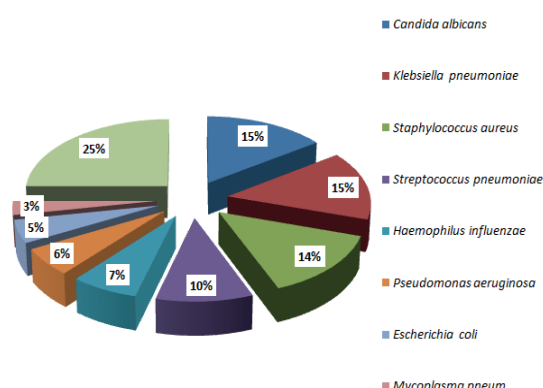
Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКАТ — стратегия контроля антимикробной терапии; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; МВП — мочевыводящие пути; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Notes: AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; GFR — glomerular filtration rate; AMS — antimicrobial therapy control strategy; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; UTI — urinary tract; CVD — cardiovascular disease; HIV — human immunodeficiency virus.

Учитывая известную этиологическую структуру внебольничной пневмонии согласно клиническим рекомендациям «Внебольничная пневмония у взрослых» (2024 г.) были выделены отличительные особенности по изучаемым причинно-значимым возбудителям инфекции нижних дыхательных путей на примере внебольничной пневмонии у пациентов ФСНКЦ ФМБА (рис. 1). Лидирующим причинно-значимым микроорганизмом в этиологии внебольничной пневмонии госпитализированных пациентов определена *Klebsiella pneumoniae*, частота выделения которой составляет 40%. *Candida albicans* — одноименная по частоте выделения (40%), не представляла причинной значимости в этиологии госпитализированной внебольничной пневмонии с учётом применяемых критериев клинической значимости количественных значений колониеобразующих единиц в мл [КОЕ/мл] согласно клинических рекомендаций по внебольничной пневмонии [3] и определена как колонизационная составляющая. Второе и третье место среди лидирующих микроорганизмов принадлежало *Staphylococcus*

aureus и *Streptococcus pneumoniae* соответственно. Частота выделения грамотрицательных возбудителей (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) составила не более 18%. На долю вирусно-бактериальных ассоциаций возбудителей внебольничной пневмонии, а также атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) пришлось не более 5% соответственно.

Анализ уровня резистентности ведущего возбудителя *Klebsiella pneumoniae* внебольничной пневмонии в 2024 г. продемонстрировал довольно высокий уровень резистентности выделенных изолятов микроорганизмов с лидированием защищённых аминопенициллинов, цефалоспоринов 4-го поколения (цефепим), фторхинолонов (лево-, цiproфлоксацин), эртапенема (табл. 2). Аминогликозиды и карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин) могут рассматриваться в качестве стартовой терапии с учётом уровня сохранённой чувствительности только по результатам микробиологических исследований, что необходимо учитывать при стартовой эмпирической антимикробной терапии.



Возбудитель	Частота выявления, %		
	Амбулаторно	Стационар	ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M. pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H. influenzae</i>	13	6	7
<i>C. pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
Enterobacterales	0	4	9
<i>P. aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella</i> spp.	0	5	12
<i>C. burnetii</i>	1	4	7
Респираторные вирусы	17	12	3
Не установлен	50	41	45

Рис. 1. Особенности этиологической структуры внебольничной пневмонии на региональном уровне

Fig. 1. Peculiarities of the etiological structure of community-acquired pneumonia at the regional level

Примечания: * — структура причинно-значимых изолятов у пациентов на региональном уровне; ** — структура причинно-значимых изолятов согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ [16].

Notes: * — structure of causative isolates in patients at the regional level; ** — structure of causally significant isolates according to clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation [16].

Таблица 2. Чувствительность респираторных изолятов *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 2. Sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* respiratory isolates in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Антимикробные препараты	% R	% I	% S
амикацин	44	17	39
гентамицин	38	35	27
амоксациллин/клавулановая кислота	91	2	7
азтреонам	49	0	51
имипенем/циластатин	64	9	27
ампициллин/сульбактам	82	0	17
меропенем	67	11	22
цефепим	82	3	15
левофлоксацин	82	0	18
цефтриаксон	78	6	16
ципрофлоксацин	82	0	18
эртапенем	95	0	5
цефтазидим	38	0	62

Проведённый анализ продемонстрировал отсутствие в этиологии внебольничной пневмонии метициллинрезистентного золотистого стафилококка при наличии высокого уровня резистентности выделенных изолятов *Staphylococcus aureus* к фторхинолонам (в 91% изоляты, чувствительные при повышенной экспозиции к левофлоксацину, в 67% — к ципрофлоксацину соответственно) (табл. 3). Уровень резистентности к аминогликозидам и кларитромицину, превышающий критический порог для возможного эмпирического применения, диктует также необходимость микробиологической детекции с определением чувствительности / резистентности).

Таблица 3. Чувствительность респираторных изолятов *Staphylococcus aureus* у пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 3. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* respiratory isolates in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Антимикробные препараты	% R	% I	% S
амикацин	30	0	70
цефуросксим	2	0	98
амоксациллин/клавулановая кислота	2	0	98
гентамицин	19	0	81
имипенем/циластатин	2	0	98
кларитромицин	30	0	70
левофлоксацин	0	91	9
меропенем	2	0	98
моксифлоксацин	0	2	98
эртапенем	2	0	98
цефазолин	2	0	98
ципрофлоксацин	0	67	33

Низкий уровень резистентности выделенных респираторных изолятов пневмококка к аминопенициллинам, цефалоспорином, макролидам не соответствует высокому проценту выделенных изолятов пневмококка категории I — чувствительные при повышенной экспозиции к левофлоксацину, что является не безопасным при эмпирическом применении данного антимикробного препарата (табл. 4).

Для выделенных респираторных изолятов *Haemophilus influenzae* определена категория I (чувствительные при повышенной экспозиции) в 45% для амоксициллина/клавуланата, 32% — для пиперациллина/тазобактама соответственно при сохранении чувствительности к левофлоксацину (86%), цефалоспорином 3–4 поколения (82%), эртапенему (82%), меропенему (100%) (табл. 5).

Таблица 4. Чувствительность респираторных изолятов *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 4. Sensitivity of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Антимикробные препараты	% R	% I	% S
азитромицин	25	0	75
амоксциллин	4	10	86
амоксциллин/клавулановая кислота	4	3	93
левофлоксацин	11	89	0
ампициллин	7	4	89
ампициллин/сульбактам	4	3	93
пиперацillin/тазобактам	4	3	93
моксифлоксацин	4	0	96
цефепим	4	3	93
цефотаксим	4	3	93
цефтриаксон	4	3	93
эртапенем	4	0	96

Таблица 5. Чувствительность респираторных изолятов *Haemophilus influenzae* у пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 5. Sensitivity of *Haemophilus influenzae* respiratory isolates in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Антимикробные препараты	% R	% I	% S
амоксциллин/клавулановая кислота	14	45	41
левофлоксацин	9	0	86
меропенем	0	0	100
пиперацillin/тазобактам	9	32	50
цефепим	14	4	82
цефтриаксон	9	0	91
цефуоксим	17	5	78
ципрофлоксацин	9	5	86
эртапенем	0	8	82

Высокий уровень резистентности определен для выделенных изолятов *Escherichia coli* у амоксициллина (82%), амоксициллина/клавуланата (73%), цефепима и цефтриаксона (53%), что косвенно демонстрирует наличие механизмов резистентности и требует оптимизации антимикробной терапии (табл. 6).

Высокий уровень резистентности у пятого по частоте выделенных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* продемонстрирован к амикацину (50%), имипенему (63%), меропенему (50%), цефепиму (33%), ципрофлоксацину (75%), цефтазидиму (63%), что демонстрирует также полирезистентность данных изолятов (табл. 7).

Таблица 6. Чувствительность (%) респираторных изолятов *Escherichia coli* у пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 6. Sensitivity of *Escherichia coli* respiratory isolates in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Антимикробные препараты	% R	% I	% S
амикацин	13	0	87
амоксциллин	82	6	12
амоксциллин /клавуланат	73	0	27
гентамицин	20	13	67
имипенем/циластатин	7	0	93
ампициллин/сульбактам	13	54	33
меропенем	13	0	87
фосфомицин	0	10	90
цефепим	53	0	47
эртапенем	0	0	100
цефтриаксон	53	0	47
ципрофлоксацин	33	14	53

Таблица 7. Чувствительность (%) респираторных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с внебольничной пневмонией, n=533
Table 7. Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* respiratory isolates in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Антимикробные препараты	% R	% I	% S
амикацин	50	0	50
имипенем	63	13	24
меропенем	50	0	50
цефепим	32,5	58,5	9
ципрофлоксацин	75	12,5	12,5
цефтазидим	62,5	0	37,5

Фенотипы резистентности / Resistance phenotypes

Анализ структуры выделенных фенотипов респираторных изолятов приоритетного возбудителя внебольничной пневмонии на региональном уровне *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировал статистически значимое ($p \leq 0,001$) лидерство фенотипа чрезвычайной (экстремальной) резистентности (рис. 2), что предопределяет применение современных стратегий антимикробной терапии для преодоления резистентности [14, 15, 16]. Мультирезистентный (MDR), дикий (WT), панрезистентный (PDR) фенотипы по частоте не имели статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

Количество карбапенемрезистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* (микробиологическая резистентность хотя бы к одному из тестируемых карбапенемов) у пациентов с внебольничной пневмонией составило 33 штамма в абсолютных цифрах,

что составляет 16% от общего числа исследованных респираторных изолятов *Klebsiella pneumoniae* и требует использования антимикробных технологий для её преодоления, а также характеризуется наличием клинических факторов риска наличия полирезистентных возбудителей согласно стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) у данной группы пациентов [17].

Наибольший практический интерес представляет детекция механизмов резистентности у ведущего респираторного изолята *Klebsiella pneumoniae*, по результатам которой продемонстрировано наличие многообразия ассоциаций механизмов резистентности с общей частотой 60%. Лидирующими механизмами резистентности определены карбапенемазы типа NDM в моно- и ассоциированных вариантах (рис. 3).

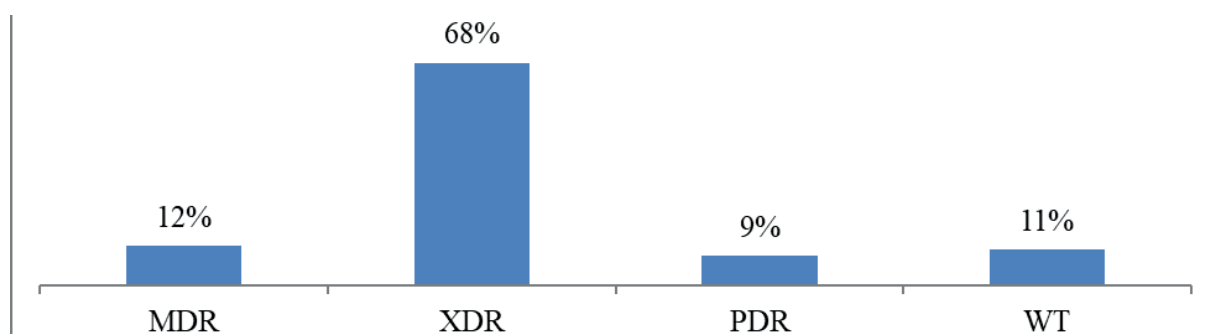


Рис. 2. Структура фенотипов респираторных изолятов *Klebsiella pneumoniae*

Fig. 2. Phenotype structure of respiratory isolates of *Klebsiella pneumoniae*

Примечания: MDR — мультирезистентный фенотип; XDR — экстремальнорезистентный фенотип; PDR — панрезистентный фенотип; WT — дикий фенотип.

Notes: MDR — multidrug-resistant phenotype; XDR — extremely resistant phenotype; PDR — pandrug-resistant phenotype; WT — wild phenotype.

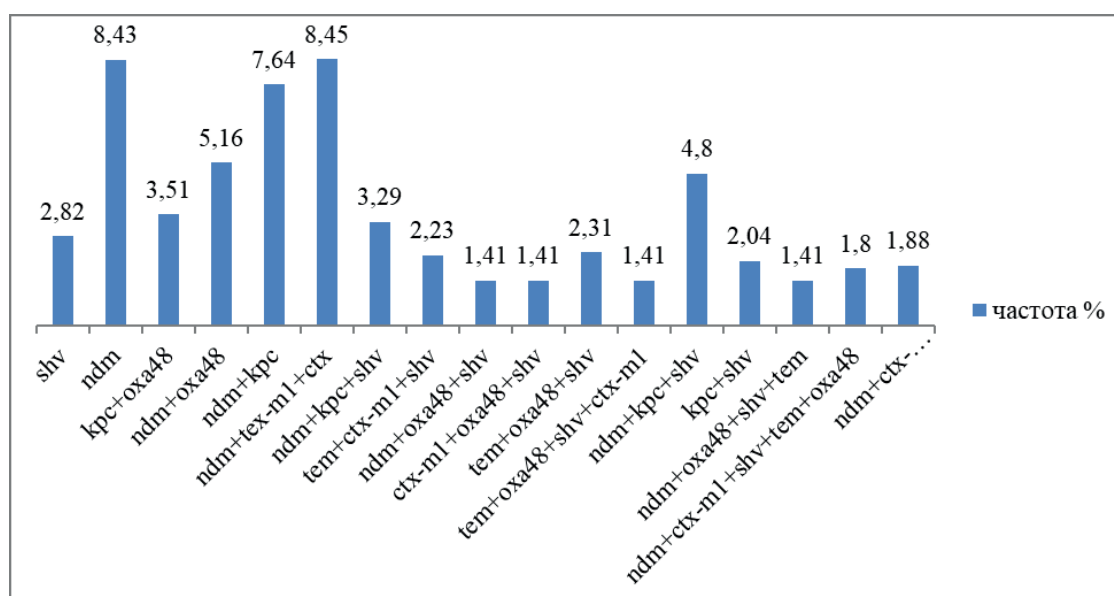


Рис. 3. Частота (%) механизмов резистентности у респираторных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, n=213

Fig. 3. Frequency (%) of resistance mechanisms in respiratory isolates of *Klebsiella pneumoniae*, n=213

Частотный анализ факторов риска полирезистентных возбудителей согласно программы СКАТ, 2018 г. [17] и методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) [18] продемонстрировал некоторую их общность для прогнозирования

факторов риска полирезистентных возбудителей энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae*), пенициллинрезистентного *Streptococcus pneumoniae*, полирезистентной *Pseudomonas aeruginosae* на региональном уровне в ФСНКЦ ФМБА (Красноярск), что предопределило дальнейшие этапы проведения комплексного анализа (табл. 8).

Таблица 8. Структура приоритетных факторов риска наличия полирезистентных возбудителей
Table 8. Structure of priority risk factors for the presence of multidrug-resistant pathogens

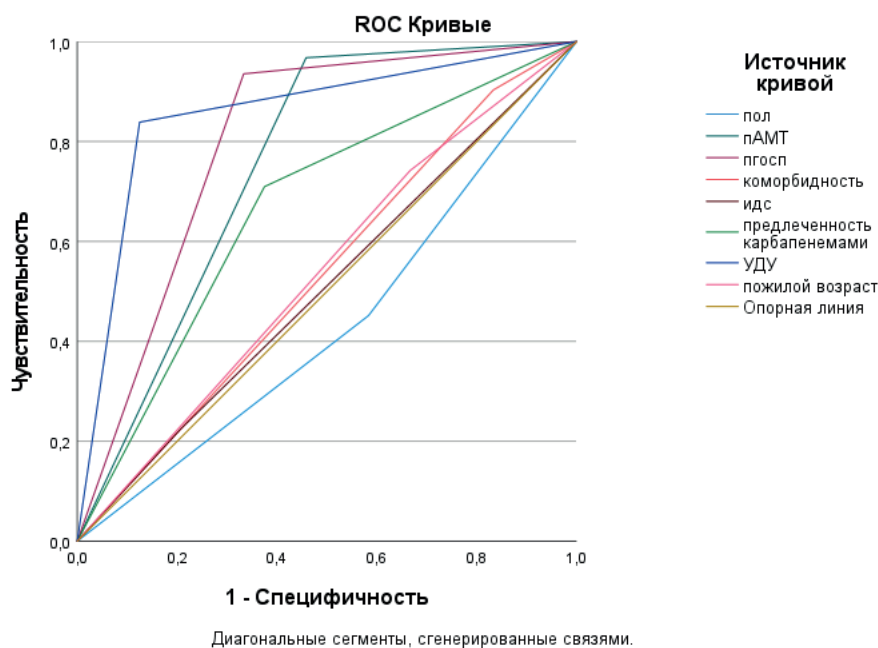
Предшествующая госпитализация ≤3 мес. назад
Предшествующая антимикробная терапия ≤3 мес. назад
Пребывание в учреждениях длительного ухода
Коморбидность более 3 баллов по Charlson
Предлеченность менее 3 мес. назад карбапенемными антибиотиками
Пожилый возраст старше 65 лет
Вторичная иммунная недостаточность
Пол

Таким образом, незначимыми факторами риска регионального значения были следующие: контакт с детьми из детских дошкольных учреждений/многодетные семьи (имеющие более 3 детей); недав-

нее оперативное лечение; проведение антиретровирусной терапии (ВИЧ); бронхоэктазы; терапия в фармакодинамических дозах глюкокортикостероидов; предшествующая колонизация / инфекция *Pseudomonas aeruginosae*; наличие сахарного диабета; тяжёлая ХОБЛ; инфекция, вызванная β-лактамазами расширенного спектра (БЛРС) в анамнезе (анамнестически менее 3 мес. леченные по внебольничной пневмонии БЛРС-ассоциированной).

Прогнозирование факторов риска полирезистентности / Prediction of risk factors for multidrug resistance

Построенная модель прогнозирования формирования полирезистентного фенотипа респираторных изолятов с учётом анализируемых факторов риска характеризовалась хорошим качеством по уровню площади под фармакокинетической кривой (AUC 0,86), чувствительности, специфичности и точности (рис. 4).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 4. Кривая ROC прогнозирования риска полирезистентности грамотрицательных респираторных изолятов в зависимости от факторов риска у пациентов с внебольничной пневмонией, n=213

Fig. 4. ROC risk prediction curve for multidrug resistance of gram-negative respiratory isolates depending on risk factors in patients with community-acquired pneumonia, n=533

Примечания: пАМТ — предшествующая антимикробная терапия; пгосп — предшествующая госпитализация; идс — иммунодефицитное состояние; УДУ — учреждения длительного ухода.

Notes: pAMT — previous antimicrobial therapy; phosp — previous hospitalization; idc — immunodeficiency state; LTC — long-term care facilities.

Анализ качества построенных моделей по площади кривой ROC продемонстрировал практическое значение для реализации полирезистентного фенотипа следующих факторов: предшествующая госпитализация [$p=0,000$; 95% ДИ: 0,67–0,93]; точка отсечения (Cutoff) 4,2 мес.); предшествую-

щая антимикробная терапия [$p=0,001$; 95% ДИ: 0,62–0,89] (точка отсечения (Cutoff) 3,5 мес.), пребывание в учреждениях длительного ухода [$p=0,000$; 95% ДИ: 0,75–0,97], предлеченность менее 3 мес. назад карбапенемами [$p=0,035$; 95% ДИ: 0,52–0,81]. Другие анализируемые факторы

риска (пол, иммунодефицитное состояние, коморбидность и возраст старше 65 лет) не проде-

монстрировали статистически значимого влияния в моделях прогнозирования.

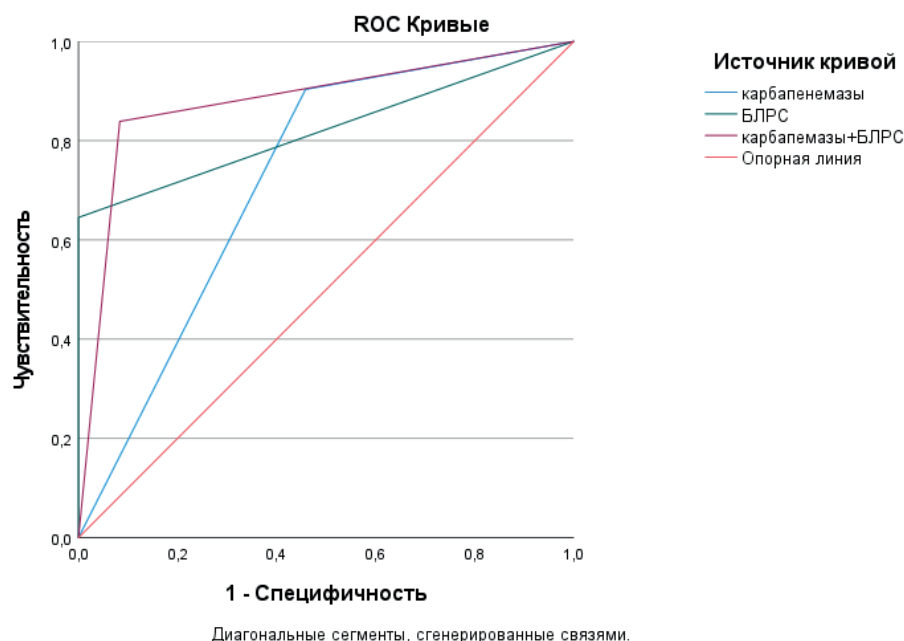


Рис. 5. Кривая ROC прогнозирования риска полирезистентности грамотрицательных респираторных изолятов в зависимости от микробиологических факторов риска у пациентов с внебольничной пневмонией, $n=213$

Fig. 5. ROC curve for predicting the risk of polyresistance of gram-negative respiratory isolates depending on microbiological risk factors in patients with community-acquired pneumonia, $n=213$

Примечание: БЛРС — β -лактамазы расширенного спектра действия.

Note: ESBL — extended spectrum β -lactamases.

Анализируя микробиологические показатели (механизмы резистентности — карбапенемазы и β -лактамазы расширенного спектра и их сочетание) выделенных грамотрицательных изолятов, построенная кривая ROC продемонстрировала практическую значимость с высокой чувствительностью (0,839), специфичностью (0,917) для ассоциации БЛРС и карбапенемаз [$p=0,000$; 95% ДИ: 0,78–0,98]. Построенная прогностическая модель для БЛРС [$p=0,000$; 95% ДИ: 0,71–0,94] не имела практической значимости из-за нулевой специфичности. Влияние карбапенемаз на формирование полирезистентности характеризовалось высокой чувствительностью (0,903), однако низкой специфичностью (0,542), что не позволяет применять полученную зависимость на практике, несмотря на статистическую значимость по асимптотической значимости 0,005 и 95% ДИ: 0,58–0,87 (рис. 5).

Обсуждение / Discussion

Известную значимость микробиологических исследований трудно переоценить в современных условиях в реальной клинической практике, в том числе и для пациентов с внебольничной пневмонией [18, 19]. Выявленные региональные особенности при-

чинно-значимых возбудителей внебольничной пневмонии демонстрируют одновременно региональные особенности и имеющиеся угрозы антибиотикорезистентности внебольничной инфекции [20]. Имеющиеся на сегодняшний день представления о гипервирулентности внебольничной *Klebsiella pneumonia* [21], а также её трансформации в панрезистентную не были подтверждены по результатам стринг-теста, отсутствия возможности детекции других молекулярно-генетических маркеров гипервирулентности, а также по клиническому течению с отсутствием множественности поражения и уровню атрибутивной летальности в пределах 6,7% в ФСНКЦ ФМБА г. Красноярск. Приоритетная роль *Klebsiella pneumonia*, *MSSA*, *Streptococcus pneumoniae* в этиологии внебольничной пневмонии на региональном уровне наряду с грамотрицательными возбудителями (*E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*) соответствует возможной структуре возбудителей на территории РФ, но значимо отличается по частотным характеристикам, что обеспечивает изменение структуры применяемых антимикробных препаратов у данных пациентов в сравнении с рекомендованными, принимая во внимание наличие механизмов резистентности у *Klebsiella pneumonia* [1]. Необходимо также

учитывать, что выделенные изоляты *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* с помощью ПЦР исследования с задней стенки глотки в 35% случаев не совпадали с результатами подтверждающего микробиологического исследования, что свидетельствует о возможной колонизации верхних дыхательных путей [22] и недостоверности причинно-значимой составляющей, что нередко подтверждалось отсутствием клинической эффективности антистрептококковых препаратов (β -лактамы, макролиды) при наличии клинико-микробиологического эффекта антимикробных препаратов, включающих в спектр активности грамотрицательные микроорганизмы [23, 24]. Процент изолятов *Streptococcus pneumoniae* категории I (чувствительные при повышенной экспозиции) к левофлоксацину составил в нашем исследовании 89%, что не противоречит результатам общероссийского исследования «SPECTRUM» (99,3%) [1], что определяет применение данного антимикробного препарата только в суточной дозе не менее 1000 мг у данной категории пациентов, не противоречат клиническим рекомендациям. Уровень резистентности внебольничных изолятов *Klebsiella pneumoniae* является достаточно высоким, значимо преодолевая порог отсека в 20% для эмпирического применения практически всех стандартно используемых групп антимикробных препаратов, что свидетельствует о некоей внебольничной «условности» за счёт де-маршрутизации данных пациентов на территории города Красноярска (предлежательные амбулаторно или стационарно по внебольничной пневмонии и госпитализируемые в срок до 3 недель после предшествующей выписки из других медицинских организаций). Уровень резистентности респираторной *Klebsiella pneumoniae* в ФСНКЦ ФМБА значимо отличается от общероссийских данных, превалируя по резистентности к аминогликозидам, карбапенемам, цефалоспорином четвертого поколения, фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения, демонстрируя резистентность, характерную для нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, показанную в многоцентровом эпидемиологическом исследовании в стационарах РФ [25]. Выделенные респираторные изоляты MSSA характеризовались чувствительностью с повышенной экспозицией также к левофлоксацину в 91%; резистентностью с превышением порога отсека в 20% и более — для кларитромицина и амикацина, что исключало их из перечня возможных антимикробных препаратов для эмпирической терапии у пациентов на фоне сахарного диабета, после перенесённого гриппа или респираторной вирусной инфекции прежде всего. Уровень резистентности MSSA в этиологии инфекций респираторного тракта не превышает 9,82%

к β -лактамам и 6,36% к фторхинолонам [16]. Респираторные изоляты гемофильной палочки отличались высокой резистентностью к пиперациллину/тазобактаму и амоксициллину/клавуланату, что является также региональной особенностью, демонстрируя наличие возможных механизмов полирезистентности у данного микроорганизма и расширяя возможности применения защищенных цефалоспоринов 3 и 4 поколений. Респираторные изоляты кишечной палочки значимо превышали по резистентности общероссийские данные в части амоксициллин/клавулановая кислота (73 против 42,74%), демонстрируя незначимые различия в части цефалоспоринов 3 поколения (53 против 52%), цефалоспорины 4 поколения (53 против 52,8%) [16]. Выделенные изоляты синегнойной палочки демонстрировали довольно высокий уровень резистентности к амикацину (53%), цефалоспорины 3 поколения (цефтазидиму — 65%) и 4 поколения (38%), а также к карбапенемам (имипенему — 68%, меропенему — 53%) и ципрофлоксацину — 78%, что значимо на практике может ограничивать возможности антимикробной терапии, предопределяя тем самым независимые факторы для неблагоприятного исхода [26].

Таким образом, были выделены и обозначены основные региональные микробиологические особенности у пациентов с внебольничной пневмонией: лидирование в структуре возбудителей внебольничной пневмонии — *Klebsiella pneumoniae* и MSSA, отсутствие лидирующего значения пневмококка и минимальные частотные показатели атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) в структуре возбудителей; выделенные респираторные изоляты *Klebsiella pneumoniae* демонстрируют ассоциативную резистентность и требуют микробиологического и молекулярно-генетического тестирования для обеспечения эффективности антимикробной терапии; *Pseudomonas aeruginosa*, ассоциированная с внебольничной пневмонией на региональном уровне, характеризуется также множественной резистентностью.

Уровень продукции карбапенемаз у респираторных изолятов *Klebsiella pneumoniae* составляет 60%. Превалирующим механизмом резистентности у выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae* является сочетание продукции карбапенемаз с БЛРС — 30% (множественная резистентность) (сериновые класс D). Частота продукции сериновых карбапенемаз класса C (AmpC) составляет 0%. Основными металло- β -лактамазами являются NDM при тотальном отсутствии продукции VIM и IMP. Частота продукции NDM составляет 42%. Наличие выявленной множественной резистентности у внебольничных респираторных изолятов предопределило изучение практической значимости факторов риска формирования полирезистентных

фенотипов с целью дифференцированного выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии на региональном уровне. Предшествующая госпитализация (менее 4,2 мес. назад), предшествующая антимикробная терапия (менее 3,5 мес. назад), пребывание в учреждениях длительного ухода, предлеженность карбапенемами, ассоциация карбапенемаз и БЛРС — факторы риска регионального значения для выбора стратегий эмпирической антимикробной терапии по полирезистентному фенотипу. Результаты микробиологического мониторинга респираторных изолятов и механизмов резистентности должны лечь в основу персонализированного выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии у пациентов с прогностически значимыми факторами риска полирезистентности с обязательным исключением из схем эмпирической терапии левофлоксацина и замены его на моксифлоксацин, исключением амоксициллина/клавуланата, пиперациллина/тазобактама и замены их на защищенные цефалоспорины 3 или 4 поколений, карбапенемы I, II группы. У пациентов с предлежностью кар-

бапенемами необходимо рассматривать комбинированные эмпирические режимы терапии, включающие комбинацию защищенных цефалоспоринов 3 поколения (цефтазидим/авибактам) или 4 поколения (цефепим/сульбактам) с азтреонамом.

Заключение / Conclusion

Полученные результаты показывают значимость комплексного анализа клинических и микробиологических факторов для оценки наличия фенотипа полирезистентности [11, 13, 17]. Возможность прогнозирования фенотипа резистентности в условиях конкретной медицинской организации является инструментом, позволяющим не только стратифицировать пациентов по наиболее значимым факторам риска на региональном уровне, а также персонализировать стартовый выбор антимикробных препаратов [14]. Выявленные пороговые значения наиболее практически значимых факторов риска должны лечь в основу персонализации процесса выбора антимикробной терапии у пациентов с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов

Боброва О. П. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, оформление статьи; Зырянов С. К. — методическое руководство, редактирование; Черная В. В. — обработка материала; Стаценко М. В. — обработка материала; Парыгина О. А. — обработка материала.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна — д. м. н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России»; зав. отделением клинической фармакологии, врач — клинический фармаколог отделения ФГБУ ФСНКЦ ФМБА «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: bop_351971@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1779-9125

РИНЦ SPIN-код: 3525-8218

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

Authors' participation

Bobrova O. P. — concept and design of the study, writing, editing, article design; Zyryanov S. K. — methodological guidance, editing; Chernaya V. V. — material processing; Statsenko M. V. — material processing; Parygina O. A. — material processing.

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a course of professional development, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; Head of the Department of Clinical Pharmacology, physician — clinical pharmacologist of the department of the Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: bop_351971@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1779-9125

RSCI SPIN-code: 3525-8218

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; зам. главного врача по медицинской части (по терапии) ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ, г. Москва, Российская Федерация

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

Черная Вита Викторовна — врач-бактериолог ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

e-mail: chernaya_vv@skc-fmba.ru

Стаценко Марина Викторовна — и. о. зав. лабораторией, биолог ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

e-mail: statsenko_mv@skc-fmba.ru

Парыгина Ольга Александровна — зав. ПЦР-лабораторией ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

e-mail: parygina_oa@skc-fmba.ru

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Deputy Chief Physician for Medical Affairs (Therapy) of the City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

RSCI SPIN-code: 2725-9981

Vita V. Chernaya — physician — bacteriologist of the Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

e-mail: chernaya_vv@skc-fmba.ru

Marina V. Statsenko — Acting Head of the Laboratory, Biologist, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

e-mail: statsenko_mv@skc-fmba.ru

Olga A. Parygina — Head of the PCR laboratory of the Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

e-mail: parygina_oa@skc-fmba.ru

Литература/References

1. Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Цветкова И.А., Морозова О.А., Кириллова Г.Ш., Попова Л.Д., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Мартыанова Н.М., Ершова М.Г., Быконя С.А. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):127-137. doi: 10.36488/cmac.2021.2.127-137. [Kozlov R.S., Murav'ev A.A., Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., Kurkova A.A., Kuz'menkov A.YU., Trushin I.V., Sukhorukova M.V., Cvetkova I.A., Morozova O.A., Kirillova G.SH., Popova L.D., Moskvitina E.N., Petrova T.A., Mart'yanova N.M., Ershova M.G., Bykonya S.A. Ehpide-miologiya i antibiotikorezistentnost' serotipov S. pneumoniae, cirkuliruyushchikh vo vzrosloj populyacii na territorii Rossijskoj Federacii (issledovanie «SPECTRUM»). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021;23(2):127-137. doi: 10.36488/cmac.2021.2.127-137. (In Russ.).]
2. Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Ясенева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агibalова М.Н., Мерзжоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(2):141-147 doi: 10.36488/cmac.2024.2.141-147. [Rachina S.A., Kupryushina O.A., Strelkova D.A., Avdeev S.N., Vlasenko A.E., Yasneva A.S., Yudanov T.A., Trofimenko I.N., Antonov V.N., Agibalova M.N., Merzhoeva Z.M., Yacyshina S.B., Tikhonova M.A., El'kina M.A., Ananicheva N.A., Burmistrova E.N., Sukhorukova M.V. Ehtiologiya vnebol'nicnoj pnevmonii u vzroslykh v stacionarah RF posle pandemii COVID-19: rezul'taty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya. *Klinich-*

eskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2024;26(2):141-147. doi: 10.36488/смас.2024.2.141-147. (In Russ.).]

3. Клинические рекомендации Внебольничная пневмония у взрослых 2024г. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. Klinicheskie rekomendacii Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh 2024g. [Russian clinical guidelines].
4. Villafuerte D., Aliberti S., Soni N.J., Faverio P., Marcos P.J., Wunderink R.G., Rodriguez A., Sibila O., Sanz F., Martin-Loeches I., Menzella F., Reyes L.F., Jankovic M., Spielmanns M., Restrepo M.I. GLIMP Investigators. Prevalence and risk factors for Enterobacteriaceae in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2020;25(5):543-551. doi: 10.1111/resp.13663.
5. Aston S.J., Wootton D.G. Community-acquired pneumonia due to drug-resistant Enterobacteriaceae: A global perspective. *Respirology*. 2020;25(5):468-469. doi: 10.1111/resp.13720.
6. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2023;398 (10303):906-919. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00630-9.
7. Pusparajah P., Letchumanan V., Goh B.H., McGaw L.J. Editorial: Novel approaches to the treatment of multidrug-resistant bacteria, Volume II. *Front Pharmacol*. 2020;13:1090618. doi: 10.3389/fphar.2022.1090618.
8. Shen L., Wang L., Liu C., Shi S., Takahashi T., Wang T. Community-acquired pneumonia: Trends in and research on drug resistance and advances in new antibiotics. *Biosci Trends*. 2021;15(5): 266–275. doi: 10.5582/bst.2021.01342.
9. Nakagawa N., Katsurada M., Fukuda Y., Noguchi S., Horita N., Miki M., Tsukada H., Senda K., Shindo Y., Mukae H. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2025;34(175):240183. doi: 10.1183/16000617.0183–2024.
10. Liapikou A., Cilloniz C., Palomeque A., Torres T. Emerging antibiotics for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019;24 (4):221–231. doi: 10.1080/14728214.2019.1685494.
11. Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2024 г. <https://www.antibiotic.ru/library/ocmap2024/>. [«Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2024г. <https://www.antibiotic.ru/library/ocmap2024/> (Russian clinical guidelines)].
12. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
13. Елькина М.А., Яцышина С.Б., Тронза Т.В., Рачина С.А., Спичак Т.В., Акимкин В.Г. Эффективность молекулярно-генетических методов диагностики инфекций, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;13 (2):56-62. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.56-62>. [El'kina M.A., Yacyshina S.B., Tronza T.V., Rachina S.A., Spichak T.V., Akimkin V.G. Ehffektivnost' molekulyarno-geneticheskikh metodov diagnostiki infekcij, vyzvannykh *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. *Ehpidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2023; 13(2):56–62. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.56-62>. (In Russ.).]
14. Цыганко Д. В., Бердникова Н. Г., Красных Л. М. и др. Некоторые клинико-фармакологические аспекты терапии внебольничной пневмонии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(27):28–36. Doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-28-36. [Cyganko D. V., Berdnikova N. G., Krasnykh L. M. i dr. Nekotorye kliniko-farmakologicheskie aspekty terapii vnebol'nichnoj pnevmonii. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (27):28–36. doi 10.33978/2307-3586-2019-15-27-28-36. (In Russ.).]
15. Amati F., Bindo F., Stainer A., Gramegna A., Mantero M., Nigro M., Bussini L., Bartoletti M., Blasi F., Aliberti S. Identify Drug-Resistant Pathogens in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Adv Respir Med*. 2023;91(3):224-238. doi: 10.3390/arm91030018.
16. Белобородов В.Б., Голощачов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Золотухин К.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Матинян Н.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Пырегов А.В., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Сычев И.Н., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025;22(2):149-189. doi: [org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189](https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189). [Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zo-

- lotukhin K.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamysheva D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Matinyan N.V., Petrushin M.A., Polushin YU.S., Popov D.A., Pyregov A.V., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sokolov D.V., Sychev I.N., Shlyk I.V., Ehjdel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infekcij, vyzvannykh polirezistentnymi mikroorganizmami» (obnovlenie 2024 goda). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2025;22(2):149-189. doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189. (In Russ.).]
17. Российские клинические рекомендации. Программа SKAT (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи 2018г. <https://antimicrob.net/about/> [Programma SKAT (strategiya kontrolya antimikrobnoj terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshchi 2018g. [https://antimicrob.net/about/\(\(Russian clinical guidelines\)\)](https://antimicrob.net/about/((Russian clinical guidelines)))]
18. Chen G., Xu K., Sun F., Sun Y., Kong Z., Fang B. Risk Factors of Multidrug-Resistant Bacteria in Lower Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:7268519. doi: 10.1155/2020/7268519.
19. Ukai T., Maruyama T., Tomioka S., Fukui T., Matsuda S., Fushimi K., Iso H. Predictors of hospital mortality and multidrug-resistant pathogens in hospitalized pneumonia patients residing in the community. *Heliyon*. 2023 Nov 15;9(12):e22303. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22303.
20. Covington E.W., Rufe A. Identification of risk factors for multidrug-resistant organisms in community-acquired bacterial pneumonia at a community hospital. *J Pharm Pract*. 2023;36: 303–308. doi: 10.1177/08971900211039700.
21. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3): 450-460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825. [Ageev V.A., Ageev I.V., Sidorenko S.V. Konvergenciya mnozhestvennoj rezistentnosti i gipervirulentnosti u *Klebsiella pneumoniae*. *Infekciya i immunitet*. 2022;12(3):450-460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825. (In Russ.).]
22. Barreto JV, Dias CC, Cardoso T. Risk factors for community-onset pneumonia caused by drug-resistant pathogens: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2022;96:66-73. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.005.
23. Fally M., Hansel J., Robey R.C., Haseeb F., Kouta A., Williams T., Felton T., Mathioudakis A.G. Decoding community-acquired pneumonia: a systematic review and analysis of diagnostic criteria and definitions used in clinical trials. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(5):724-730. doi: 10.1016/j.cmi.2024.12.028.
24. Leo F, Stegemann M.S., Maurer F. Antibiotic Stewardship bei ambulant erworbener Pneumonie [Antibiotic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(6):383-392. doi: 10.1055/a-0993-1164.
25. Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Скленова Е.Ю., Сухорукова М.В., Азизов И.С., Шек Е.А., Романов А.В., Трушин И.С., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(1):67-78. doi:10.36488/смаc.2024.1.67-78. [Ehjdell'shtejn M.V., Shajdullina E.H.R., Ivanchik N.V., Dekhnich A.V., Mikotina A.V., Skleenova E.YU., Sukhorukova M.V., Azizov I.S., Shek E.A., Romanov A.V., Trushin I.S., Kuz'menkov A.YU., Kozlov R.S. Antibiotikorezistentnost' klinicheskikh izolyatov *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo ehpidemiologicheskogo issledovaniya. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2024; 26(1):67-78. doi:10.36488/смаc.2024.1.67-78. (In Russ.).]
26. Sando E., Suzuki M., Ishida M., Yaegashi M., Aoshima M., Ariyoshi K., Morimoto K. Definitive and Indeterminate *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Adults with Community-acquired Pneumonia: A Prospective Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(9):1475-1481. doi: 10.1513/AnnalsATS.201906-459OC.