

УДК 579.84:[615.33:615.015.8]:[616.98:578.834.1]
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4>



Чувствительность к комбинациям антибиотиков штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с инфекцией COVID-19

© Д. В. Тапальский, Е. В. Карпова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить чувствительность к антибиотикам и их комбинациям штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Для 47 штаммов *A. baumannii* и 51 штамма *K. pneumoniae*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, методом микроразведений в бульоне определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) меропенема и колистина. Чувствительность к 11 комбинациям антибиотиков оценена с помощью модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций.

Результаты. Устойчивость к колистину выявлена у 31,9 % штаммов *A. baumannii* (МПК₅₀ — 0,5 мг/л, МПК₉₀ — 16 мг/л) и у 80,4 % штаммов *K. pneumoniae* (МПК₅₀ — 16 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л). Показано, что двойные комбинации антибиотиков с включением колистина проявляют бактерицидную либо бактериостатическую активности в отношении 76,6–87,2 % штаммов *A. baumannii*. Комбинации с включением меропенема, колистина и макролидов проявляли бактерицидную активность в отношении 78,4–80,4 % штаммов *K. pneumoniae*. Комбинации из двух карбапенемов были не активны, комбинация «меропенем-колистин» оказывала бактерицидное действие только на 13,7 % штаммов *K. pneumoniae*.

Заключение. Выявлено широкое распространение устойчивости к колистину у карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19. Определены комбинации антибиотиков, оказывающих синергидный антибактериальный эффект в своих фармакокинетических (фармакодинамических) концентрациях.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, антибиотикорезистентность, комбинации антибиотиков, COVID-19.

Вклад авторов. Тапальский Д.В., Карпова Е.В.: концепция и дизайн исследования, выполнение микробиологических исследований, обсуждение полученных данных, подготовка и редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тапальский ДВ, Карпова ЕВ. Чувствительность к комбинациям антибиотиков штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с инфекцией COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):33–40. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4>

Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 patients

© Dmitry V. Tapalski, Elena V. Karpova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To assess the susceptibility of *K. pneumoniae* and *A. baumannii* strains isolated from hospitalized COVID-19 patients to antibiotics and their combinations.

Materials and methods. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of meropenem and colistin were determined for 47 *A. baumannii* and 51 *K. pneumoniae* strains isolated from the hospitalized COVID-19

patients by the broth microdilution method. The susceptibility to 11 antibiotic combinations was assessed using the method of multiple combination bactericidal testing.

Results. Colistin resistance was detected in 31.9 % of *A.baumannii* strains (MIC₅₀ — 0.5 mg/l, MIC₉₀ — 16 mg/l) and in 80.4 % of *K.pneumoniae* strains (MIC₅₀ — 16 mg/l, MIC₉₀ — 256 mg/l). It has been shown that double antibiotic combinations with the inclusion of colistin exhibit bactericidal or bacteriostatic activity against 76.6–87.2 % of *A.baumannii* strains. Combinations with the addition of meropenem, colistin and macrolides exhibited bactericidal activity against 78.4–80.4 % of *K.pneumoniae* strains. Combinations of two carbapenems were not active, the combination of meropenem-colistin had a bactericidal effect only in 13.7 % of *K.pneumoniae* strains.

Conclusion. Widespread colistin resistance was found in carbapenem-resistant *K.pneumoniae* and *A.baumannii* strains isolated from the hospitalized COVID-19 patients. The combinations of antibiotics that have a synergistic antibacterial effect in their pharmacokinetic/pharmacodynamic concentrations have been determined.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, antibiotic combinations, COVID-19.

Author contributions. Tapalski D.V., Karpova E.V.: concept and design of the study, performing microbiological studies, discussion of the obtained data, preparation and editing of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tapalski DV, Karpova EV. Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 patients. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):33–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4>

Введение

Временные рекомендации по ведению пациентов с инфекцией COVID-19, созданные в различных странах в первую волну пандемии, привели к значительному росту потребления антибиотиков, что потенциально может способствовать увеличению антибиотикорезистентности [1]. Развитие бактериальных ко-инфекций отмечалось только у 7–8 % пациентов с COVID-19, вместе с тем получали антибактериальную терапию 72 % пациентов [2,3]. Тяжелобольные пациенты с вирусными поражениями дыхательной системы, госпитализированные в отделения реанимации и интенсивной терапии, подвержены повышенному риску вторичных бактериальных инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными госпитальными штаммами [4].

В условиях экстремальной и полной антибиотикорезистентности бактериальных патогенов использование комбинаций антибиотиков является предпочтительной стратегией этиотропной терапии [5]. Показано, что комбинированная антибиотикотерапия, назначаемая с учетом результатов определения чувствительности к комбинациям *in vitro*, имеет преимущества (увеличение частоты эрадикации возбудителя, снижение летальности) как в сравнении с монотерапией, так и с эмпирически назначаемой комбинированной антибиотикотерапией [6, 7].

Цель исследования

Оценить чувствительность к антибиотикам и их комбинациям штаммов *K.pneumoniae* и *A.baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

На протяжении 16 месяцев (апрель 2020 – июнь 2021 г.) было отобрано 98 штаммов множественно-антибиотикорезистентных и экстремально-антибиотикорезистентных микроорганизмов, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, среди них 47 штаммов *A.baumannii* и 51 штамм *K.pneumoniae*. Все штаммы были выделены в диагностически значимых количествах из мокроты (20 штаммов *A.baumannii* и 40 штаммов *K.pneumoniae*), крови (по 9 штаммов *A.baumannii* и *K.pneumoniae*), мочи (4 штамма *A.baumannii* и 2 штамма *K.pneumoniae*) в девяти организациях здравоохранения трех регионов Беларуси (Могилевская больница № 1 — 25 штаммов *A.baumannii* и 11 штаммов *K.pneumoniae*, Витебская областная клиническая больница — 15 штаммов *A.baumannii* и 31 штамм *K.pneumoniae*, стационары Гомеля и Гомельской области — 7 штаммов *A.baumannii* и 9 штаммов *K.pneumoniae*). Большинство штаммов (91,5 % *A.baumannii* и 74,5 % *K.pneumoniae*)

выделены от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. При наличии нескольких штаммов, выделенных от одного пациента, в исследование включался только один из них. Дополнительным критерием включения являлась устойчивость к карбапенемам (меропенему и (или) имипенему) как маркер множественной и экстремальной антибиотикорезистентности [8]. Первичная идентификация и определение чувствительности к антибиотикам были выполнены в локальных микробиологических лабораториях с использованием автоматических микробиологических анализаторов. Сразу после поступления штаммов в научно-исследовательскую лабораторию Гомельского государственного медицинского университета выполнялось их криоконсервирование в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и 30 % глицерина, до проведения исследований штаммы хранились в рабочей коллекции при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Минимальные подавляющие концентрации меропенема определяли методом микроразведений в бульоне Мюллера — Хинтона (Oxoid, Великобритания) в соответствии с ISO 20776-1:2006 [9]. Для определения МПК колистина использовали планшеты Sensititre FRCOL (Thermo Fisher Scientific, США). Интерпретацию результатов (определение категории чувствительности/устойчи-

вости к антибиотикам) проводили в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным лекарственным средствам EUCAST [10], качество исследований контролировали при помощи штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 с известными референсными значениями МПК антибиотиков.

Для определения чувствительности к комбинациям из двух и трех антибиотиков использовали модифицированный нами метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (Multiple combination bactericidal testing, MCBT) [11]. Все базовые растворы антибиотиков готовили из порошкообразных чистых субстанций в день выполнения эксперимента, в качестве растворителя использовали стерильную дистиллированную воду. Выполняли стерилизующую фильтрацию базовых растворов (фильтры Filtropur S 0.2, Sarstedt, Германия). Исследования выполняли в бульоне Мюллера — Хинтона в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах, для каждого штамма проводили определение чувствительности к 11 комбинациям. Тестировали антибиотики в их фармакокинетических/ фармакодинамических (ФК/ФД) концентрациях (таблица 1), приведенных в EUCAST [10].

Таблица 1. Концентрации антибиотиков для тестирования в составе комбинаций
Table 1. Concentrations of antibiotics for multiple combination testing

Антибиотик	Краткое обозначение	Тестируемая концентрация, мг/л
Меропенем	МЕР	8
Дорипенем	ДОР	2
Эртапенем	ЭРТ	1
Сульбактам	СУЛ	4
Амикацин	АМК	16
Левифлоксацин	ЛЕВ	1
Тигециклин	ТИГ	0,5
Азитромицин	АЗИ	1
Кларитромицин	КЛР	1
Колистин	КОЛ	2

После инкубации планшетов (48 ч при $35\text{ }^{\circ}\text{C}$) оценивали наличие видимого роста в лунках и делали высев 10 мкл содержимого каждой лунки на сектор питательного агара (Nutrientagar, HiMedia, Индия), разлитого в 90-миллиметровые чашки Петри. Чашки инкубировали 24 ч при $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ и делали заключение об активности комбинаций антибиотиков. При отсутствии роста в высеве на

плотной питательной среде эффект комбинации считали бактерицидным. При наличии роста в высеве на плотной питательной среде и отсутствии видимого роста в лунке планшета эффект комбинации учитывали как бактериостатический. При наличии роста и в высеве, и в лунке планшета микроорганизм считали устойчивым к данной комбинации антибиотиков.

Результаты и обсуждение

Все штаммы были устойчивы к меропенему, что может быть связано с их преселекцией на этапе включения в исследование. Для *A.baumannii* МПК₅₀ — 128 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л, для *K.pneumoniae* МПК₅₀ — 64 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л (рисунок 1). Устойчивость к колистину выявлена у 31,9 % штаммов *A.baumannii* (МПК₅₀ — 0,5 мг/л, МПК₉₀ — 16 мг/л) и у 80,4% штаммов *K.pneumoniae* (МПК₅₀ — 16 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л).

Широкое распространение устойчивых к колистину штаммов может быть обусловлено его частым использованием в качестве ан-

тибиотика «последнего резерва» для лечения инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными бактериями. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) рекомендует проводить чувствительность к полимиксинам только методом последовательных разведений в бульоне [10]. Большинство лабораторий не используют его в своей повседневной практике, поэтому данные о распространенности устойчивости грамотрицательных бактерий к колистину крайне ограничены.

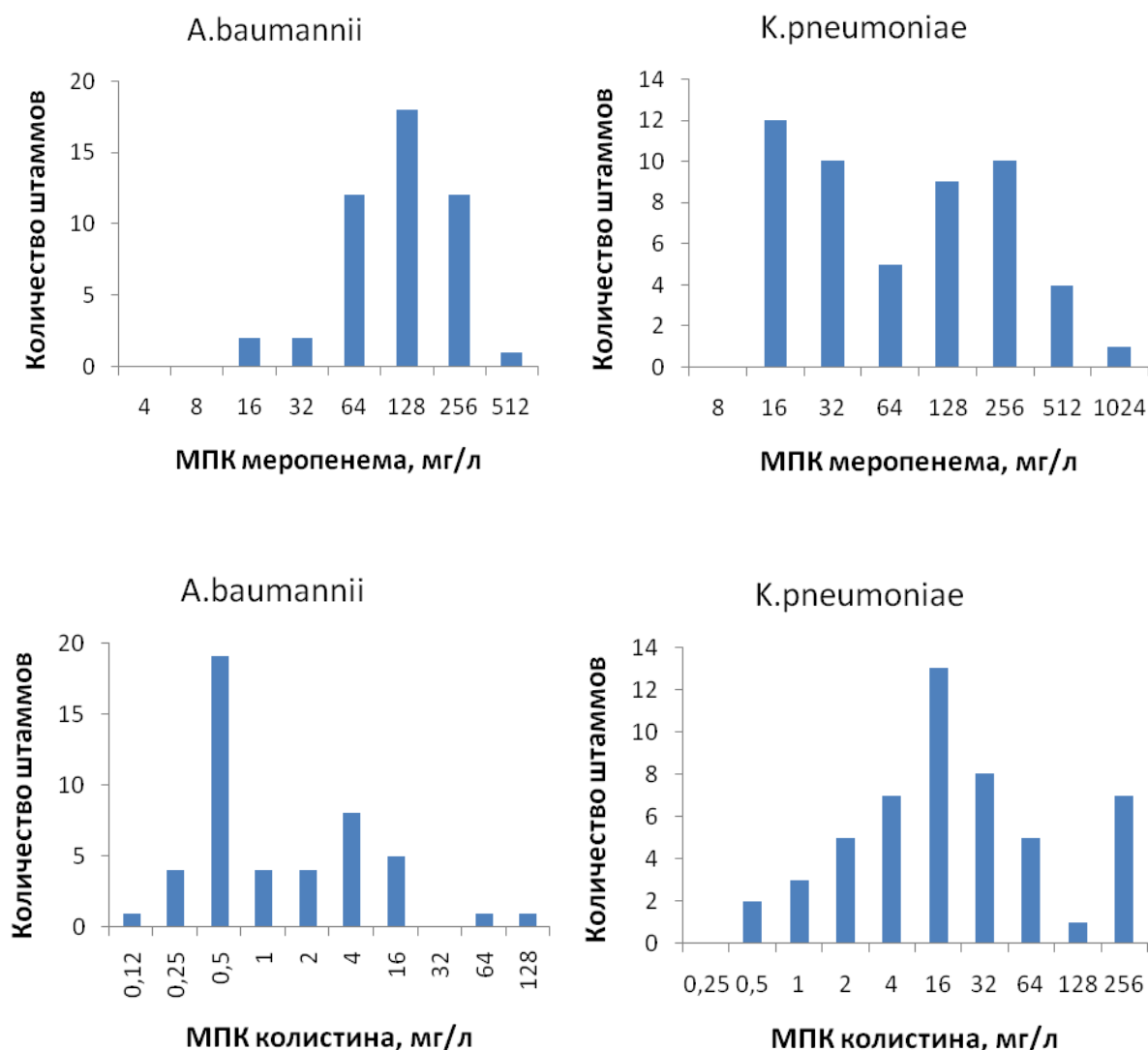
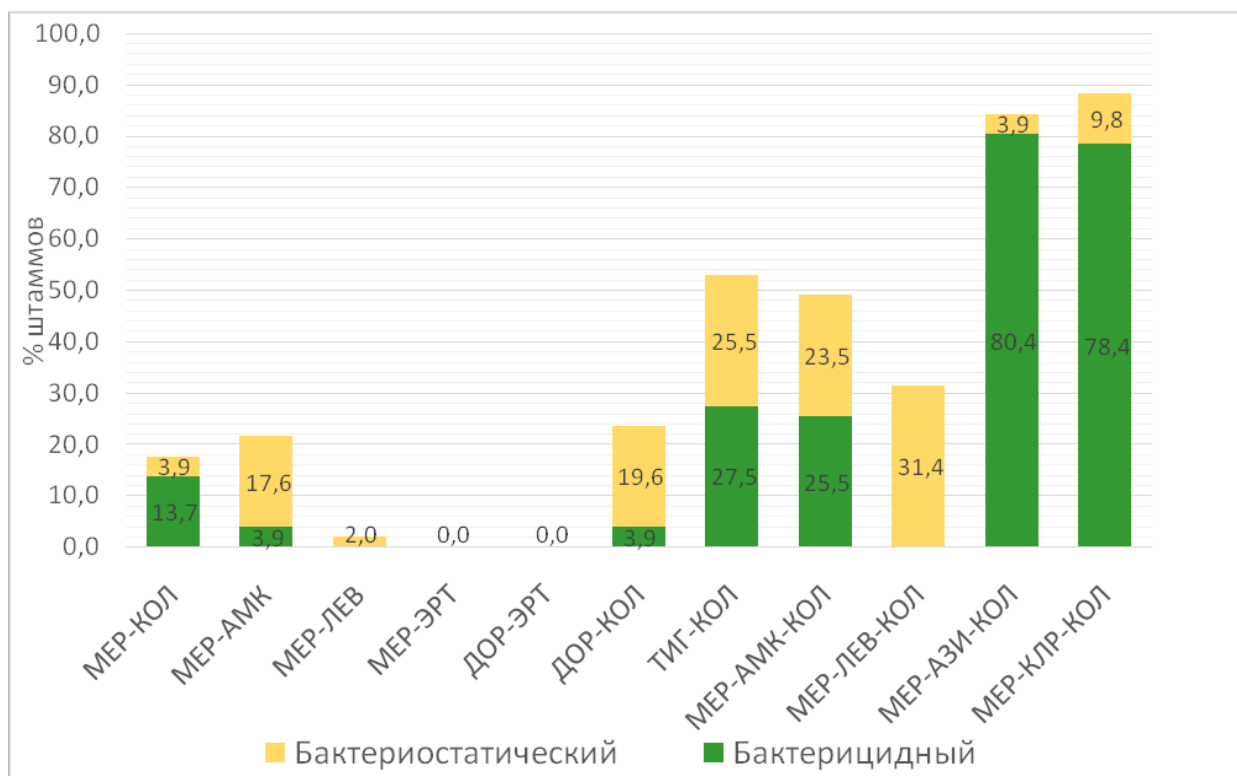


Рисунок 1. Распределение МПК меропенема и колистина для штаммов *A.baumannii* и *K.pneumoniae*
 Figure 1. Distribution of meropenem and colistin MICs for *A.baumannii* and *K.pneumoniae* strains

В исследованиях, выполненных в рамках программ микробиологического мониторинга в Гомельской области в 2016–2017 гг., колистинорезистентные штаммы *K.pneumoniae* и *A.baumannii* не обнаруживались, МПК колистина всех исследованных штаммов не превышала 2 мг/л [12]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН», в Российской Федерации наблюдается увеличение доли устойчивых к полимиксинам нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* с 4,5 % в 2011–2012 гг. до 9,4 % в 2015–2016 гг. [13].

Выявлена низкая эффективность традиционно применяемых комбинаций карбапенемов с полимиксинами в отношении штаммов *K.pneumoniae*. Бактерицидный эффект комбинации меропенема с колистином отмечен в отношении 13,7 % штаммов, дорипе-

нема с колистином — 3,9 % штаммов (рисунок 2). Меньшая бактерицидная активность комбинации с включением дорипенема может быть связана с меньшей по сравнению с меропенемом его ФК/ФД концентрацией, используемой для тестирования. Комбинации из двух карбапенемов («меропенем-эртапенем» и «дорипенем-эртапенем») не проявляли ни бактерицидной, ни бактериостатической активности. В предыдущих исследованиях, выполненных для выделенных в Беларуси в 2016–2019 гг. штаммов *K.pneumoniae*, синергидный эффект комбинации дорипенема с эртапенемом в ФК/ФД концентрациях наблюдался в отношении 20,0 % штаммов, продуцирующих карбапенемазу КРС, и 29,0 % штаммов, продуцирующих карбапенемазу ОХА-48 [14].



MER — меропенем, ДОР — дорипенем, ЭРТ — эртапенем, AMK — амикацин, ЛЕВ — левофлоксацин, ТИГ — тигециклин, КОЛ — колистин, АЗИ — азитромицин, КЛР — кларитромицин

Рисунок 2. Эффективность комбинаций из двух и трех антибиотиков в отношении штаммов *K.Pneumoniae*
 Figure 2. Efficacy of combinations of two and three antibiotics against *K. Pneumoniae* strains

Из двойных комбинаций антибиотиков только комбинация тигециклина с колистином была активной в отношении более половины исследуемых штаммов *K.pneumoniae* (бактерицидный эффект для 27,5 % штаммов, бактериостатический эффект — для 25,5 % штаммов). При добавлении в комбина-

цию меропенема с колистином третьего антибиотика эффективность комбинаций увеличивалась. Наибольшая активность отмечена для комбинаций с включением макролидов (бактерицидный эффект комбинации «меропенем-азитромицин-колистин» в отношении 80,4 % штаммов, комбинации «меропенем-кларитроми-

цин-колистин» в отношении 78,7 % штаммов). Потенцирование антимикробной активности колистина антибиотиками, не имеющими собственной антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий, была показана нами ранее. Для колистинорезистентных штаммов *K.pneumoniae* в присутствии фиксированных концентраций азитромицина (2 мкг/мл) или кларитромицина (1 мкг/мл) происходило снижение МПК колистина в 64–512 раз. Эффект снижения МПК колистина в присутствии 1 мкг/мл кларитромицина был отмечен для 85,2 % штаммов [15]. Имеются данные об эффективности *in vivo* комбинированной терапии колистином и кларитромицином инфекций, вызванных колистинорезистентными *mecA*-1-позитив-

ными штаммами *K.pneumoniae* в модели бактериемии у мышей [16].

В отношении *A.baumannii* все комбинации с включением колистина оказывали бактерицидный либо бактериостатический эффект на большую часть штаммов (рисунок 3). Другие комбинации проявляли активность в отношении только 6,4–17,0 % штаммов. Похожие результаты были получены в 2016–2017 гг. в рамках программы микробиологического мониторинга в Гомельской области [12]. Но если прежде бактерицидный эффект комбинаций «меропенем-колистин», «сульбактам-колистин» и «тигециклин-колистин» проявлялся в отношении всех штаммов *A.baumannii*, то в настоящем исследовании выявлено 14,9–19,1 % штаммов, устойчивых к указанным комбинациям.

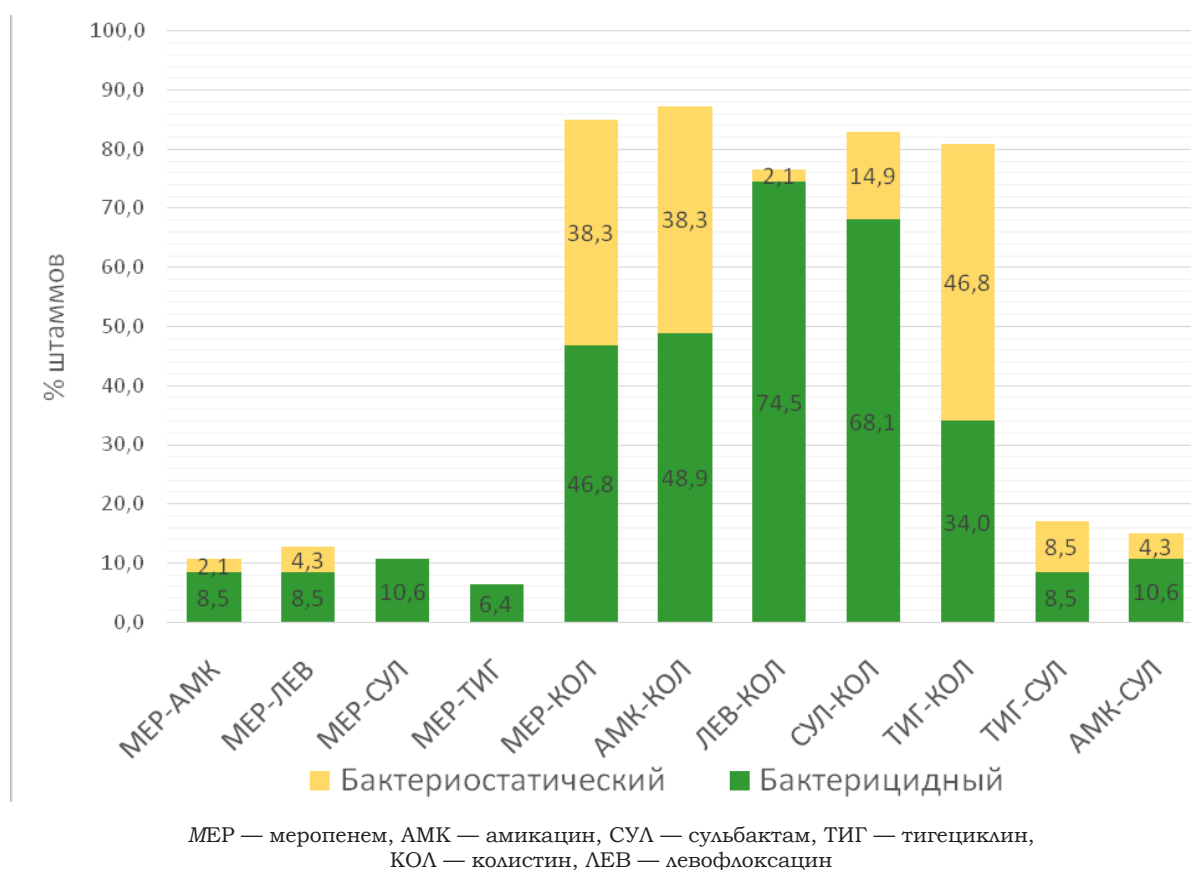


Рисунок 3. Эффективность комбинаций из двух антибиотиков в отношении штаммов *A. baumannii*
 Figure 3. Efficacy of combinations of two and three antibiotics against *A. baumannii* strains

Заключение

Выявлено широкое распространение устойчивости к колистину у карбапенморезистентных штаммов *K.pneumoniae* и *A.baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19. Показано, что двойные комбинации антибиотиков с включением колистина проявля-

ют бактерицидную либо бактериостатическую активности в отношении 76,6–87,2 % штаммов *A.baumannii*. На фоне выраженной устойчивости к колистину отмечена низкая эффективность комбинаций антибиотиков, эмпирически назначаемых для лечения госпитальных инфекций, вызванных *K.pneumoniae* («меропенем-колистин», «меро-

пенем-амикацин», комбинации из двух карбапенемов). Тройные комбинации с включением меропенема, колистина и макролидов

демонстрировали бактерицидную активность в отношении 78,4–80,4% штаммов *K.pneumoniae*.

Список литературы

1. Синопальников АИ. Пандемия COVID19 — «пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):5-15.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
2. Rawson MT, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
3. He Y, Li W, Wang Z, Chen H, Tian L, Liu D. Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(8):982-983.
DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.126>
4. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:398-400.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>
5. Karaikos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(12):1123-1140.
DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1410434>
6. Cai B, Cai Y, Liew Y, Chua NG, Teo J, Lim TP, et al. Clinical efficacy of polymyxin monotherapy versus nonvalidated polymyxin combination therapy versus validated polymyxin combination therapy in extensively drug-resistant Gram-negative bacillus infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4013-4022.
DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.03064-15>
7. Vardakas KZ, Athanassaki F, Pitiriga V, Falagas ME. Clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:250-259.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.004>
8. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care*. 2020;13.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
9. ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices.
10. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver 11.0, 2021.[Electronic resource].
11. Тапальский ДВ. Чувствительность к комбинациям антибиотиков продуцирующих карбапенемазы нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Беларуси. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):182-191.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.3.182-191>
12. Тапальский ДВ, Бонда НА, Лагун АВ. Система микробиологического мониторинга экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных бактериальных патогенов с определением чувствительности к комбинациям антибиотиков. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(1):50-58.
DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.1.50>
13. Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Иванчик НВ, Склеенова ЕЮ, Шайдулина ЭР, Азизов ИС и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):147-159.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.147-159>
14. Тапальский ДВ, Тимошкова ЕВ, Петровская ТА, Осипкина ОВ, Карпов ИА. Микробиологическая эффективность комбинаций из двух карбапенемов в отношении антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(5):304-309.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-304-309>
15. Тапальский ДВ, Петровская ТА, Козлова АИ, Эйдельштейн МВ. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(2):128-136.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.128-136>
16. MacNair CR, Stokes JM, Carfrae LA, Fiebig-Comyn AA, Coombes BK, Mulvey MR, et al. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nat Commun*. 2018;9(1):458.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02875-z>

References

1. Synopalnikov AI. COVID19 pandemic is a «pandemic» of antimicrobial therapy. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(1):5-15 (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
2. Rawson MT, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
3. Rawson MT, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
4. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:398-400.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>

5. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(12):1123-1140. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1410434>

6. Cai B, Cai Y, Liew Y, Chua NG, Teo J, Lim TP, et al. Clinical efficacy of polymyxin monotherapy versus non-validated polymyxin combination therapy versus validated polymyxin combination therapy in extensively drug-resistant Gram-negative bacillus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4013-4022. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.03064-15>

7. Vardakas KZ, Athanassaki F, Pitiriga V, Falagas ME. Clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:250-259. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.004>

8. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care.* 2020;13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>

9. ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices.

10. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver 11.0, 2021. [Electronic resource]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). [date of access 2021 September 28]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

11. Tapalski DV. Susceptibility to antibiotic combinations among nosocomial carbapenemase-producing Gram-negative bacteria isolated in Belarus. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(3):182-191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cm.2018.3.182-191>

12. Tapalski DV, Bonda NA, Lagun LV. Microbiological monitoring system for extensively-drug resistant and pan-drug resistant bacterial pathogens with determination of seceptibility to antibiotic combinations. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2018;17(1):50-58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.1.50>

13. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova EYu, Shajdullina ER, Azyzov IS, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016" *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):147-159. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cm.2019.2.147-159>

14. Tapalski DV, Timoshkova EV, Petrovskaya TA, Osipkina OV, Karpov I.A. Microbiological efficiency of the combinations of two carbapenems against antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* strains *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021;66(5):304-309. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-304-309>

15. Tapalski DV, Petrovskaya TA, Kozlova AI, Edelstein MV. Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug and extensively drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020; 22(2):128-136. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cm.2020.2.128-136>

16. MacNair CR, Stokes JM, Carfrae LA, Fiebig-Cormyn AA, Coombes BK, Mulvey MR, et al. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nat Commun.* 2018;9(1):458. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02875-z>

Информация об авторах / Information about the authors

Тапальский Дмитрий Викторович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Карпова Елена Васильевна, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>

e-mail: Lena_2007_23@mail.ru

Dmitry V. Tapalski, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Elena V. Karpova, Assistant Lecturer at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>

e-mail: Lena_2007_23@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тапальский Дмитрий Викторович

e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Dmitry V. Tapalski

e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Received / Поступила в редакцию 01.11.2021

Revised / Поступила после рецензирования 03.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021