

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Н.С. Козлова¹, Н.Е. Баранцевич², Е.П. Баранцевич²

¹ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье представлены результаты оценки чувствительности к 16 антимикробным препаратам 421 штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в 2015 г. из различного материала пациентов многопрофильного стационара с нозокомиальными гнойно-септическими инфекциями. Большая часть штаммов была нечувствительна к комбинациям ампициллин/клавуланат (91,4%), тикарциллин/клавуланат (81,9%) и пиперациллин/тазобактам (69,4%), а также к фторхинолонам (83,6%), цефалоспорином III и IV поколения (79,8%) и гентамицину (72,9%), треть культур (34,2%) проявляла нечувствительность к амикацину. Выявлен высокий удельный вес штаммов *K. pneumoniae*, нечувствительных к карбапенемам (53,0% — к эртапенему, 42,8% — к меропенему и 37,1% — к имипенему), а также культур с ассоциированной резистентностью к АМП разных групп — цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам, который составил более половины от общего числа штаммов (57,7%), включая 44,2% культур, устойчивых еще и к карбапенемам. Наибольшую активность в отношении *K. pneumoniae* проявляли фосфомицин (8,5% устойчивых культур) и тигециклин, при этом все нечувствительные к последнему штаммы (7,4%) относились к категории микроорганизмов с промежуточной устойчивостью, минимальная подавляющая концентрация тигециклина составила для них 2 мкг/мл. Выявлено большое разнообразие спектров антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* с высоким удельным весом штаммов с фенотипом множественной устойчивости (87,2%). Резистентность к карбапенемам у клебсиелл в многопрофильном стационаре была детерминирована либо геном *bla*_{OXA-48} (59,3% устойчивых к карбапенемам изолятов), либо геном *bla*_{NDM-1} (40,7% резистентных к карбапенемам клебсиелл).

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, многопрофильный стационар, нозокомиальные инфекции.

SUSCEPTIBILITY TO ANTIBIOTICS IN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED IN A MULTIDISCIPLINARY MEDICAL CENTRE

Kozlova N.S.^a, Barantsevich N.E.^b, Barantsevich E.P.^b

^a North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

^b Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Susceptibility to 16 antimicrobial agents in 421 *Klebsiella pneumoniae* strains, isolated in a multidisciplinary medical centre from patients with nosocomial infections in 2015, was tested. The majority of studied strains were resistant to antibiotics: ampicillin/clavulanic acid (91.4%), ticarcillin/clavulanic acid (81.9%), piperacillin/tazobactam (69.4%), fluorochinolones (83.6%),

Адрес для переписки:

Козлова Надежда Сергеевна
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ.
Тел.: 8 (812) 543-19-20 (служебн.).
E-mail: spbkns@gmail.com

Contacts:

Nadezda S. Kozlova
191015, Russian Federation, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41,
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Phone: +7 (812) 543-19-20 (office).
E-mail: spbkns@gmail.com

Библиографическое описание:

Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84

Citation:

Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary medical centre // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84

III and IV generation of cephalosporines (79.8%), gentamycin (72.9%); one third (34.2%) demonstrated resistance to amikacin. *K. pneumoniae* strains demonstrated high level of carbapenem resistance (53.0% — to ertapenem, 42.8% — to meropenem and 37.1% — to imipenem), associated resistance to at least 3 different classes of antibiotics — caphalosporins, aminoglycozides, fluorochinolones, that amounted to more than half of the strains (57.7%), including 44.2% of the strains, additionally resistant to carbapenems. The lowest level of resistance was found to fosfomycin (8.5%) and tigecycline (7.4%), resistant cultures showed intermediate resistance with MIC 2 µg/ml to the latter. High diversity of antimicrobial resistance spectra was found, with high level of multidrug resistant strains (87.2%). Resistance to carapenems in *K. pneumoniae* isolated in the multidisciplinary medical center was determined by either *bla*_{OXA-48} (59.3% of isolates, resistant to carbapenems) or *bla*_{NDM-1} (40.7%).

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotics, resistance to antibiotics, carbapenemases, multidisciplinary medical centre, nosocomial infection.

Введение

В последние десятилетия в структуре возбудителей инфекционных заболеваний произошли значительные изменения. Помимо открытия новых инфекционных агентов, в инфекционной патологии значительно увеличилась роль широко известных микроорганизмов, появилось понятие «оппортунистические инфекции», которые возникают на фоне иммунодефицитных состояний и вызываются преимущественно условно-патогенными микробами (УПМ). Развитию таких инфекций способствуют оперативные вмешательства, применение антимикробных препаратов (АМП), особенно широкого спектра действия, используемые в медицинской практике искусственные протезы, сосуды, суставы и др., которые представляют отличную среду для колонизации УПМ и образования ими биопленок [8]. Идеальные для таких микробов условия создаются в медицинских учреждениях, прежде всего стационарах, особенно многопрофильных, что приводит к селекции и распространению нозокомиальных штаммов определенной видовой принадлежности и доминирующих спектров устойчивости к АМП. Такие штаммы приобретают способность не только выживать, но и размножаться в растворах дезинфектантов и антисептиков, не утрачивая при этом гены антибиотикорезистентности [5]. Наиболее актуальными возбудителями внутрибольничных инфекций в большинстве стационаров являются энтеробактерии, преимущественно *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. [2, 4, 6, 9], для которых характерно выраженное разнообразие генов и механизмов резистентности. Плазмидная локализация генов, кодирующих синтез бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) обеспечивает быстрое распространение устойчивости к цефалоспорином как среди патогенных [7], так и условно-патогенных энтеробактерий [2, 5, 6], в результате чего эффективность препаратов этой группы значительно снижается. Так, в 2015 г. в странах Европы среди устойчивых к бета-лактамам антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae* продуценты БЛРС составляли 85,3% [11]. В то же время все чаще выявляются штаммы энтеробактерий, прежде всего *K. pneumoniae*, резистентные еще и к карбапенемам за счет продукции ими карбапенемаз

NDM, KPC, OXA-48 и VIM типов [1, 10]. Такие культуры часто характеризуются ассоциированной устойчивостью к АМП других групп, составляя в отдельных стационарах до 30% выделенных штаммов [6, 10]. Клебсиеллы чаще всего вызывают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, прежде всего поражения мочевыделительной системы, респираторного тракта и кровотока [11].

Учитывая высокий уровень резистентности клебсиелл к антимикробным препаратам разного механизма действия и ее выраженную вариабельность в зависимости от региона и даже стационара, очень важным представляется изучение антибиотикорезистентности этих микроорганизмов, особенно циркулирующих в многопрофильных стационарах [9], что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

В 2015 г. в многопрофильном стационаре г. Санкт-Петербурга из мочевыделительной системы (моча, мочевые катетеры), респираторного тракта (мокрота, жидкость бронхо-альвеолярного лаважа, катетеры из трахеи, промывные воды бронхов), а также крови и центральных венозных катетеров (ЦВК) больных с нозокомиальными гнойно-септическими инфекциями (ГСИ) был выделен 421 штамм *K. pneumoniae*. Культуры, выделенные из мочевыделительного тракта (МТ), составили 39,2% выделенных культур, из респираторного тракта (РТ) — 32,3%, из крови и катетеров — 28,5%.

Идентификация этиологически значимых микроорганизмов осуществлялась фенотипически и по последовательности первых 500 пар нуклеотидов гена 16S РНК [4]. Определение чувствительности выделенных чистых культур энтеробактерий к АМП проводилось методом серийных разведений в агаре Мюллера–Хинтон с диапазоном концентраций от 0,06 до 128 мкг/мл [11].

Была определена чувствительность всех штаммов к 16 антибактериальным препаратам: цефотаксиму (Ctx), цефепиму (Cpm), цефтазидиму (Czd), цефтриаксону (Cta), комбинациям амоксициллин/клавуланат (Am/cl), пиперацillin/тазобактам (Pip/tb) и тикарциллин/клавуланат (Tik/cl), ципрофлоксацину (Cip), моксифлоксацину (Mox), имипенему (Im), меропене-

му (Mer), эртапенему (Ert), гентамицину (Gm), амикацину (Ak), фосфомицину (Fm) и тигециклину (Tg). Были использованы референтные штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218. Определение категорий чувствительности на основании полученных МИК проводили в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2013) [12].

Для определения присутствия генов резистентности к карбапенемам в изучаемых штаммах применяли ПЦР с последующим секвенированием продукта амплификации для выявления и типирования генов, кодирующих выработку карбапенемаз, как было описано ранее [1].

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ чувствительности клебсиелл, выделенных в стационаре, к антимикробным препаратам, показал высокий уровень их антибиотикорезистентности. Большая часть изученных культур (92,9%) оказались устойчивы хотя бы к одному антибактериальному препарату, наиболее высоким был удельный вес таких штаммов среди изолятов, выделенных из крови (97,5%), несколько ниже он был в моче (93,3%) и респираторном тракте (88,2%). Ингибитор-защищенные бета-лактамы не обладали высокой активностью в отношении клебсиелл (рис.), большая часть штаммов была нечувствительна к комбинациям ампициллин/клавуланат (91,4%) и тикарциллин/клавуланат (81,9%), несколько меньшим был удельный вес культур, резистентных к комбинации пиперациллин/тазобактам (69,4%). Активность фторхинолонов также была невысока — к ципрофлоксацину и моксифлоксацину оказались нечувствительны 83,6% изученных культур. Аналогичные данные получены в исследовании МАРАФОН — в 2013–2014 гг. к амоксициллин/клавуланату в стационарах России были резистентны 90,0% нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae*, к комбинации тикарциллин/клавуланат — 92,7%, к пиперацил-

лин/тазобактаму — 59,3%, к ципрофлоксацину оказались нечувствительными 82,6% изученных штаммов [9]. Устойчивость клебсиелл к фторхинолонам в Европе в 2015 г. была ниже и составила в разных странах от 2,9% в Исландии до 70% в Словакии [11].

Более двух третей культур в проведенном исследовании проявляли нечувствительность к гентамицину (72,9%), в 2 раза меньшей была доля штаммов, устойчивых к амикацину (34,2%). Доля культур, нечувствительных к амикацину, была в 3 раза больше среди изолятов из МТ (47,9%), чем из РТ (16,2%). В исследовании МАРАФОН в 2013–2014 гг. в стационарах России удельный вес нечувствительных к гентамицину культур составил 59,2%, к амикацину он был значительно ниже — 18,2% [9]. Такая же картина наблюдалась в Европе — к аминогликозидам были устойчивы от 0% штаммов в Исландии до 66,5% в Болгарии [11].

В многопрофильном стационаре был выявлен высокий удельный вес нечувствительных к цефалоспорином III и IV поколения культур (79,8%), при этом такие штаммы чаще выделялись из МТ (89,7%), чем из крови (78,8%) и РТ (68,4%). Полученные нами данные коррелируют с данными по устойчивости клебсиелл к цефалоспорином в других лечебных учреждениях Санкт-Петербурга и других городов России. Так, среди 536 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 7 стационарах Санкт-Петербурга в 2012 г., удельный вес штаммов, устойчивых к цефалоспорином, составил 66,7% и колебался в различных больницах от 25,4 до 88,4% [2]. В исследовании МАРАФОН в стационарах России в 2013–2014 гг. среди 813 штаммов *K. pneumoniae* устойчивость к цефалоспорином III–IV поколения выявлена более чем у 90% изолятов [9]. В странах Европы удельный вес таких культур значительно варьировал в зависимости от их географического расположения — от 0% в Исландии до 75,0% в Болгарии, при этом доля антибиотикорезистентных штаммов была гораздо выше в южных и восточных, чем

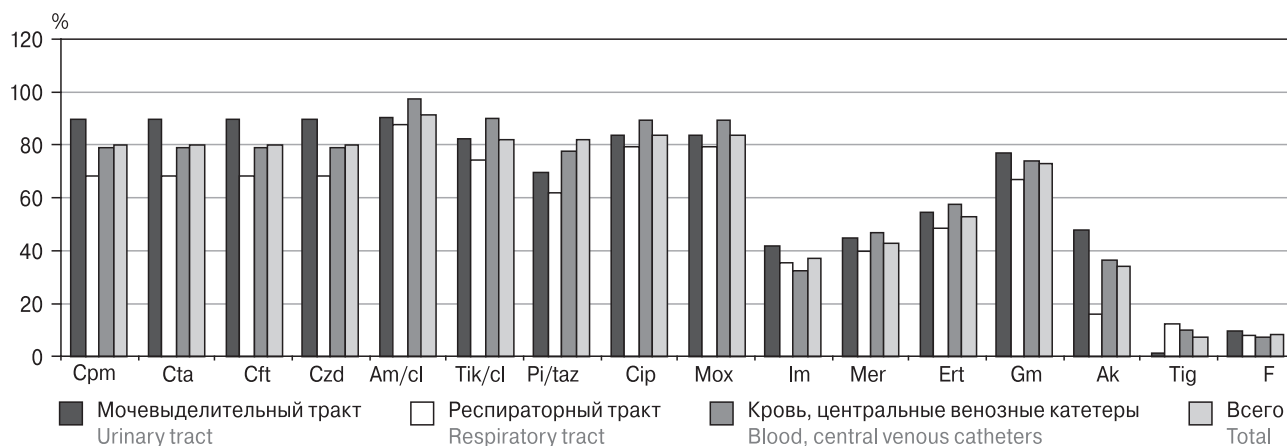


Рисунок. Устойчивость *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам

Figure. Antimicrobial resistance in *K. pneumoniae*

в северных странах [11]. Как известно, основным механизмом устойчивости к цефалоспорином у энтеробактерий является продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), при этом гены, их кодирующие, часто локализованы на плазмидах и распространяются среди микроорганизмов. *K. pneumoniae* является наиболее активным среди энтеробактерий коллектором генов и плазмид резистентности [13, 15], что, наряду с выраженной способностью микроорганизмов этого вида к колонизации [15], позволило ей стать актуальным возбудителем нозокомиальных инфекций еще с 70-х гг. прошлого столетия. Первыми появились плазмиды, кодирующие устойчивость к аминогликозидам, затем плазмиды, детерминирующие синтез БЛРС, часто совместно с резистентностью к другим АМП. Параллельно происходило накопление хромосомных мутаций, кодирующих устойчивость к фторхинолонам, а уже с 2000 г. появились и стали быстро распространяться полирезистентные штаммы *K. pneumoniae* с устойчивостью еще и к карбапенемам за счет продукции плазмидных карбапенемаз.

Широкое распространение среди клебсиелл штаммов, устойчивых к цефалоспорином, привело к увеличению частоты применения для стартовой эмпирической терапии вызываемых этими микроорганизмами инфекций карбапенемов. Еще недавно в мире удельный вес устойчивых к карбапенемам энтеробактерий оставался невысоким. Так, 2011 г. в 28 странах Европы он составлял не более 1,8% [11]. До 2011 г. считалось, что в России, в том числе и в Санкт-Петербурге, резистентность энтеробактерий к этой группе препаратов практически отсутствует. Однако в 2012 г. были опубликованы сообщения о выявлении у *K. pneumoniae* карбапенемаз VIM-4 в Москве и OXA-48 в Смоленске [14], NDM-1 в Санкт-Петербурге в многопрофильном стационаре, в котором проводилось данное исследование [1]. Удельный вес карбапенемрезистентных культур тогда был невысок. Так, в 2011–2012 гг. в данном стационаре только 6,0% энтеробактерий проявляли нечувствительность к эртапенему, 2% — к меропенему и 0,3% — к имипенему [5]. В данном исследовании в 2015 г. уже более половины изученных культур клебсиелл (53,0%) оказались нечувствительными к эртапенему, 42,8% — к меропенему и 37,1% — к имипенему, то есть всего за 3 года в условиях использования карбапенемов удельный вес карбапенемрезистентных штаммов в стационаре увеличился многократно. В исследовании МАРАФОН в стационарах 10 городов России в 2013–14 гг. доля культур *K. pneumoniae*, нечувствительных к карбапенемам, составила 31,1% изученных изолятов [9], при этом Санкт-Петербург был оценен как наиболее неблагоприятный по эпидемиологической обстановке город, так как в нем были выявлены карбапенемазы всех 4 групп [10]. В стра-

нах Европы в 2015 г. частота выделения карбапенемустойчивых культур колебалась от 0% в Исландии до 61,9% в Греции [11].

Определение детерминант резистентности к карбапенемам показало, что среди клебсиелл, циркулирующих в многопрофильном стационаре, преобладал ген *bla*_{OXA-48}, выявленный у 59,3% резистентных к карбапенемам изолятов. Вторым по частоте встречаемости оказался ген *bla*_{NDM-1} (40,7%), который впервые в России был выделен из резистентного к карбапенемам штамма *K. pneumoniae* в 2012 г. в Санкт-Петербурге [1]. Не было выявлено культур, несущих одновременно два гена, детерминирующих устойчивость к карбапенемам.

Безусловный интерес представляет ассоциированная устойчивость клебсиелл к АМП разных групп, которая приводит к формированию штаммов с фенотипом множественной (MDR) и экстремальной (XDR) резистентности. В нашем исследовании более двух третей изученных культур обладали ассоциированной резистентностью к цефалоспорином и фторхинолонам (68,2%), реже наблюдалась ассоциированная устойчивость к цефалоспорином и аминогликозидам (60,3%). Одновременная устойчивость сразу к 3 группам препаратов (цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам) в 2015 г. являлась наиболее частым фенотипом резистентности *K. pneumoniae* в Европе и составляла в разных странах от 0% в Исландии до 59,6% в Словакии [11]. В данном исследовании удельный вес штаммов, резистентных одновременно к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам, составил 57,7% и включал 44,2% изолятов, нечувствительных еще и к карбапенемам. Все вышесказанное, безусловно, снижает эффективность использования данных комбинаций для терапии инфекций различной локализации, вызванных клебсиеллами.

Наибольшую активность в отношении *K. pneumoniae* в проведенном исследовании проявляли фосфомицин (8,5% устойчивых культур) и тигециклин (7,4%), при этом все нечувствительные к последнему препарату культуры относились к группе микроорганизмов с промежуточной устойчивостью и характеризовались минимальной подавляющей концентрацией этого препарата, равной 2 мкг/мл. Следует отметить, что удельный вес штаммов, нечувствительных к тигециклину, был значительно выше среди изолятов из РТ (12,5%) и крови (10,0%), чем из МТ (1,2%). Низкий удельный вес культур клебсиелл, устойчивых к фосфомицину, позволяет использовать данный препарат для лечения инфекций МТ в данном стационаре. К преимуществам фосфомицина можно отнести отсутствие перекрестной устойчивости с другими антимикробными препаратами, редкую плазмидную передачу генов резистентности (менее 2%), а также доказанное предупреждение адгезии возбудите-

ля к эпителию мочевыводящих путей [3]. В то же время в исследовании МАРАФОН [9] выявлен большой удельный вес изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к указанным препаратам: доля культур, устойчивых к фосфомицину, составила 43,5%, нечувствительных к тигециклину — 21,0%, в том числе 11% изолятов с промежуточной устойчивостью.

Клебсиеллы характеризовались большим разнообразием спектров антибиотикорезистентности. Штаммы с фенотипом множественной резистентности (MDR устойчивости к АМП, относящихся не менее чем к трем различным категориям) составили большую часть выделенных культур (87,2%), при этом удельный вес таких изолятов среди клебсиелл, выделенных из крови (90,0%) и МТ (89,7%), был выше, чем из респираторного тракта (81,6%).

Таким образом, среди клебсиелл, выделенных из различного материала пациентов многопрофильного стационара с нозокомиальными гнойно-септическими инфекциями, преобладали антибиотикорезистентные культуры с высоким удельным весом полирезистентных штаммов (87,2%). Уровень устойчивости к отдельным АМП в стационаре был сопоставим с таковым в южных и восточных странах Европы, где удельный вес резистентных к большинству АМП был значительно выше, чем в северных странах [11]. Подавляющее большинство культур проявляли нечувствительность к цефалоспорином III–IV поколения, ингибиторзащитным бета-лактамам, фторхинолонам и гентамицину, что не позволяет рекомендовать широкое применение АМП перечисленных групп в данном стационаре. Выявлен высокий удельный вес штаммов *K. pneumoniae*, нечувствительных к карбапенемам (53,0%), при этом доля та-

ких изолятов за 3 года увеличилась почти в 9 раз (с 6,0%). Устойчивость к карбапенемам у клебсиелл была детерминирована геном *bla*_{ОХА-48} (59,3% резистентных к карбапенемам изолятов), либо геном *bla*_{NDM-1} (40,7% устойчивых к карбапенемам клебсиелл).

Распространение карбапенемрезистентных культур в стационаре свидетельствует о значительном снижении эффективности препаратов этой группы в отношении заболеваний, вызываемых клебсиеллами, и необходимости ограничения их неоправданного применения. Вызывает тревогу также высокий удельный вес культур с ассоциированной резистентностью к АМП разных групп — цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам, который составил более половины от общего числа штаммов (57,7%), включая 44,2% культур, устойчивых еще и к карбапенемам. Наибольшую активность в отношении *K. pneumoniae* проявляли фосфомицин (8,5% нечувствительных культур) и тигециклин (7,4%). Так как все нечувствительные к последнему изоляты относились к группе микроорганизмов с промежуточной резистентностью, в данном стационаре в связи с распространением карбапенемрезистентных штаммов тигециклин может считаться препаратом выбора для лечения инфекций, вызываемых клебсиеллами, однако можно прогнозировать в скором времени появление и распространение резистентных к нему культур. Вариабельность устойчивости клебсиелл к антимикробным препаратам и появление опасных для распространения генов резистентности штаммов подтверждает необходимость проведения постоянного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций с анализом механизмов их устойчивости.

Список литературы/References

1. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *Klebsiella pneumoniae* в Санкт-Петербурге // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 3. С. 196–199. [Barantsevich E.P., Barantsevich N.E., Schlyakhto E.V. Production of carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Saint Petersburg. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 196–199. (In Russ.)]
2. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Липская Л.В., Коноваленко И.Б., Пясетская М.Ф., Курчикова Т.С., Ведерникова Н.Б., Морозова О.Т., Смирнова М.В., Попенко Л.Н., Любушкина М.И., Савочкина Ю.А., Макарова М.А., Сужаева Л.В., Останкова Ю.В., Иванова М.Н., Павелкович А.М., Наабер П., Сепп Э., Кыльялг С., Мицюлявичене И., Балодэ А. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло-бета-лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах Балтийского региона // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 1. С. 29–36. [Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Lipskaya L.V., Konovalenko I.B., Pyasetskaya M.F., Kurchikova T.S., Vedernikova N.B., Morozova O.T., Smirnova M.V., Popenko L.N., Lyubushkina M.I., Savochkina Yu.A., Makarova M.A., Suzhayeva L.V., Ostankova Yu.V., Ivanova M.N., Pavelkovich A.M., Naaber P., Sepp E., Kylyalg S., Mitsyulyavichene I., Balode A. Enterobacteriaceae, producing ESBLs and metallo-beta-lactamases NDM-1, isolated in hospitals of Baltic region countries. *Infection and immunity = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 29–36. doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-29-36 (In Russ.)]
3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломоново решение? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т. 16, № 1. С. 18–25. [Kozlov R.S., Golub A.V. Choice of Antimicrobial agents in uncomplicated urinary tract infections: how to make decision worthy of Solomon? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 18–25. (In Russ.)]
4. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Гоик В.Г., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность энтеробактерий, выделенных из мочи пациентов многопрофильного стационара // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17,

- № 3. С. 22–26. [Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Ivanova L.V., Goik V.G., Barantsevich E.P. Resistance to antibiotics in enterobacteria, isolated from urine in a multidisciplinary medical centre. *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 22–26. (In Russ.)]
5. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., Гоик В.Г., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антимикробным препаратам энтеробактерий различного происхождения в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 2016. Т 18, № 3. С. 30–35. [Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Ivanova L.V., Goik V.G., Barantsevich E.P. Resistance to antibiotics in enterobacteria of different origin in a multidisciplinary medical centre. *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems of Medical Mycology*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 30–35. (In Russ.)]
 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 (55). С. 12–17. [Kosyakova K.G., Kameneva O.A., Morozova S.E. Microbial landscape and the level of antibiotic resistance in the neonatal intensive care unit. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine*, 2015, no. 2 (55), pp. 12–17. (In Russ.)]
 7. Кофтырева Л.А., Егорова С.А., Кожухова Е.А., Макарова М.А., Козлова Н.С., Матвеева З.Н., Шестакова Т.И., Петрова Л.Ю., Кича Е.В. Резистентность энтеробактерий к антимикробным препаратам выбора при лечении острых кишечных инфекций // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 5. С. 699–704. [Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Kozhukhova E.A., Makarova M.A., Kozlova N.S., Matveeva Z.N., Shestakova T.I., Petrova L.Yu., Kicha E.V. Resistance of enterobacteria to antimicrobial drugs of choice in the treatment of acute intestinal infections. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2009, vol. 90, no. 5, pp. 699–704. (In Russ.)]
 8. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Т. 1. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н. М.: Бином, 2013. 751 с. [Rukovodstvo po meditsinskoi mikrobiologii. Kniga III. T. 1. Opportunistic infections: pathogens and etiologic diagnosis. Eds. Labinsky A.S., Kostyukovoi N.N. Moscow: Binom, 2013. 751 p.]
 9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 49–56. [Sukhorukova M.V., Eydelsteyn M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnych A.V., Kozlov R.S. and the «MARATHON» study group. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolated in Russia: results of the national multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 49–56. (In Russ.)]
 10. Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в России // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2017. Т. 17, № 1. С. 36–41. [Edelstein M.V., Zhuravlev V.S., Shek E.A. Prevalence of nosocomial strains enterobacteriaceae have carbapenemases in Russia. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Khimiya. Biologiya. Ekologiya = Proceedings of the Saratov University. New Episode. Series Chemistry. Biology. Ecology*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 36–41. doi: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-36-41 (In Russ.)]
 11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2015. 130 p. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23165en/s23165en.pdf> (13.03.2018)
 12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints (2013). URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (13.03.2018)
 13. Pitout J.D.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 10, pp. 5873–5884. doi: 10.1128/AAC.01019-15
 14. Shevchenko O.V., Mudrak D.Y., Skleenova E.Y., Kozyreva V.K., Ilina E.N., Ikryannikova L.N., Alexandrova I.A., Sidorenko S.V., Edelstein M.V. First detection of VIM-4 metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, vol. 18, iss. 7, pp. 214–217. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03827.x
 15. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M., Tassios P.T., Daikos G.L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 25, no. 4, pp. 682–707. doi: 10.1128/CMR.05035-11

Авторы:

Козлова Н.С., к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Баранцевич Н.Е., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории внутрибольничных инфекций ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Баранцевич Е.П., д.м.н., зав. отделом микробиологии, клеточных технологий и молекулярной биологии, зав. научно-исследовательской лабораторией внутрибольничных инфекций ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kozlova N.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Barantsevich N.E., Researcher, Research Laboratory of Nosocomial Infections, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation;
Barantsevich E.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Microbiology, Cell Technologies and Molecular Biology, Head of the Research Laboratory of Nosocomial Infections, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 20.09.2017
 Отправлена на доработку 27.02.2018
 Принята к печати 05.03.2018

Received 20.09.2017
 Revision received 27.02.2018
 Accepted 05.03.2018