

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписные индексы**

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

**82125** – для индивидуальных подписчиков;

**82126** – для организаций.

**Подписка на сайте издателя**

<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**

214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
[www.cmac-journal.ru](http://www.cmac-journal.ru)

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.  
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

### Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.  
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.  
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

### Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

### Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1\*28

## Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В., Рукина А.Н., Шабанова В.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:  
Екатерина Михайловна Гордина  
Эл. почта: emgordina@rniito.ru

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, ортопедическая инфекция.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Оценить уровень резистентности и частоту продукции карбапенемаз у штаммов *K. pneumoniae* с фенотипической устойчивостью к карбапенемам, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования служили тканевые биоптаты, раневое отделяемое, синовиальная жидкость и удаленные металлоконструкции, полученные от пациентов с ортопедической инфекцией, находившихся на лечении в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в период с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. Видовую идентификацию *K. pneumoniae* осуществляли на панелях Microplate с помощью iEMS Reader MF. Определение чувствительности проводилось диско-диффузионным методом к 15 антимикробным препаратам в соответствии с требованиями EUCAST. Детекцию генов приобретенных карбапенемаз выполняли методом ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Из 858 выделенных штаммов 6,8% демонстрировали устойчивость к карбапенемам. Молекулярно-генетический анализ показал, что 43,1% изолятов имели ген bla<sub>NDM</sub>, 24,1% – bla<sub>OXA-48</sub>. Все изученные штаммы были устойчивы к цефотаксиму, моксифлоксацину и ципрофлоксацину. Половина (50,0%) изолятов, продуцирующих карбапенемазы OXA-48, характеризовалась MDR фенотипом, 42,9% – XDR, 7,1% – PDR. У штаммов-продуцентов NDM карбапенемаз XDR и PDR фенотипы выявлены в 68,0% и 32,0% случаев соответственно. Наиболее активным в отношении изученных изолятов был фосфомидин, к которому были чувствительны 66,7% штаммов-продуцентов NDM. У одного изолята с PDR фенотипом выявлена продукция двух карбапенемаз (NDM и OXA-48).

**Выводы.** На протяжении трех лет в стационаре травматолого-ортопедического профиля выделяли карбапенемазопродуцирующие штаммы *K. pneumoniae*, характеризующиеся устойчивостью не только к карбапенемам, но и к ряду других антимикробных препаратов. Изоляты отличались фенотипами устойчивости в зависимости от наличия определенной группы карбапенемаз, причем штаммы с геном bla<sub>NDM</sub> были более резистентными, чем с геном bla<sub>OXA-48</sub>.

Original Article

## Resistance of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with orthopedic infection

Bozhkova S.A., Gordina E.M., Schneider O.V., Rukina A.N., Shabanova V.V.

National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:  
Ekaterina M. Gordina  
E-mail: emgordina@rniito.ru

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, resistance, carbapenemase, orthopedic infection.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

**Objective.** To evaluate the resistance rate and production of carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* with phenotypic resistance to carbapenems isolated from patients with orthopedic infection.

**Materials and methods.** The materials for the study were tissue samples, aspirates and removed orthopedic devices of patients with orthopedic infection at the Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, between 2017 and 2019. *K. pneumoniae* strains were identified in Microplate by iEMS ReaderMF. These strains were tested for susceptibility to 15 antimicrobial agents by disk diffusion methods, as described by the EUCAST. The carbapenemase genes were investigated by RT-PCR.

**Results.** Of 858 isolated cultures, 6.8% were resistant to carbapenems. Molecular genetic analysis showed that 43.1% of the cultures had bla<sub>NDM</sub> gene and 24.1% bla<sub>OXA-48</sub>. All isolates of *K. pneumoniae* were characterized by resistance to cefotaxime, moxifloxacin and ciprofloxacin. OXA-48-strains were MDR in 50.0% of cases, XDR in 42.9%, PDR in 7.1%. Strains with NDM-carbapenemases were XDR in 68.0% and PDR in 32.0% of cases. The most effective antibiotic was fosfomycin. Thus, 66.7% of NDM-isolates demonstrated sensitivity to fosfomycin. One isolate was PDR with both NDM and OXA-48.

**Conclusions.** Over the period of three years, carbapenemase-producing *K. pneumoniae* were isolated in the orthopedic hospital. These isolates were not only resistant to carbapenems, but also to a number of other antimicrobial agents. Isolates differed in resistance phenotypes depending on the presence of carbapenemases group, while strains with gene bla<sub>NDM</sub> were more resistant than those with bla<sub>OXA-48</sub>.

## Введение

Инфекции, вызванные грамотрицательными продуцентами карбапенемаз, особенно представителями порядка Enterobacterales, связаны с высокой летальностью, составляющей до 50–90% [1]. В соответствии с данными Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), распространение грамотрицательных карбапенемазопродуцирующих патогенов рассматривается как одна из наиболее серьезных угроз здравоохранению [2].

Проблема устойчивости грамотрицательных бактерий к антимикробным препаратам (АМП) в последние годы стала актуальна и для стационаров травматолого-ортопедического профиля, оказывающих помощь пациентам с перипротезной инфекцией и остеомиелитом. Известно, что инфекционные осложнения после замены тазобедренного сустава составляют менее 1% случаев, коленного сустава – менее 2% [3]. Однако в ревизионной хирургии частота инфекционных осложнений увеличивается в несколько раз и составляет 3,2–5,6% как для тазобедренного, так и коленного суставов. Анализ национальных регистров эндопротезирования Швеции и Великобритании демонстрирует рост доли перипротезной инфекции в структуре причин ревизионных операций в 2–2,5 раза за последние 10–15 лет [4]. По данным отечественного регистра, инфекционные осложнения занимают первое место среди причин ранних ревизионных операций, выполняемых в течение 5 лет после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава [5].

Грамотрицательные бактерии вызывают около 10–20% перипротезной инфекции суставов и являются серьезной проблемой во всем мире из-за появления устойчивости возбудителей к АМП [6]. Среди них одним из ведущих патогенов является *Klebsiella pneumoniae*. Результаты шестилетнего мониторинга структуры возбудителей ортопедических инфекций показали рост удельного веса *K. pneumoniae* до 63,8% [7]. Кроме того, *K. pneumoniae* входит в группу наиболее распространенных патогенов с высоким уровнем устойчивости, которую Американское общество инфекционных болезней (IDSA) обозначило как ESKAPE. По данным ВОЗ, *K. pneumoniae* отнесены к группе возбудителей с «критически высоким уровнем приоритетности» [8]. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» показали, что среди нозокомиальных штаммов Enterobacterales изоляты *K. pneumoniae* составили 47,2% [9].

В качестве этиотропной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, широко применяют карбапенемы [10], к которым у *K. pneumoniae* есть ряд механизмов устойчивости. Резистентность к бета-лактамам антибиотикам может быть обусловлена снижением проницаемости бактериальных мембран [11], активацией систем эффлюкса и экспрессией ферментов бета-лактамаз (в частности карбапенемаз) [12, 13]. Все чаще в научной литературе встречаются данные о множественной устойчивости изолятов *K. pneumoniae* к различным классам АМП [10, 14]. Известно, что в мобильных генетических элементах (транспозоны, плазмиды)

*K. pneumoniae* есть гены, кодирующие приобретенные карбапенемазы, которые обеспечивают быстрое внутри- и межвидовое распространение генов устойчивости [15, 16]. Как правило, в составе мобильных элементов присутствуют генные кассеты, несущие детерминанты резистентности к широкому спектру АМП [14, 17, 16].

В клинической практике наиболее значимыми карбапенемазами у *K. pneumoniae* являются ферменты молекулярных классов А (KPC), В (VIM, IMP, NDM) и D (OXA-48) [15, 18, 19]. По данным литературы, основной механизм устойчивости к карбапенемам у *K. pneumoniae* – это локализованный на плазмиде фермент KPC (группа 2, подгруппа 2f) [19]. На территории РФ часто регистрируют карбапенемазы NDM (группа 3) и OXA-48 (группа 2, подгруппа 2b), их распространение отличается в зависимости от региона и стационара [8, 16]. Впервые ген KPC-1 был обнаружен в США в 2001 г. [20], OXA-48 – описан в 2004 г. [21], NDM-продуцирующий изолят – в 2008 г. в Швейцарии [22]. В Санкт-Петербурге штамм *K. pneumoniae* с карбапенемазами OXA-48 обнаружен в 2011 г., NDM – в 2012 г. [23].

**Цель** данного исследования – оценить уровень резистентности и частоту продукции карбапенемаз у штаммов *K. pneumoniae* с фенотипической устойчивостью к карбапенемам, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

## Материалы и методы

Материалом для исследования служили тканевые биоптаты, раневое отделяемое, синовиальная жидкость и удаленные металлоконструкции (части эндопротезов, винты, пластины, цементные спейсеры), полученные от пациентов, находившихся на лечении в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в период с января 2017 г. по сентябрь 2019 г.

**Микробиологические методы.** Выделение клинических изолятов *K. pneumoniae* проводили в соответствии со стандартными ручными методиками, принятыми в лаборатории. Видовую идентификацию осуществляли на панелях Microtest (Erba Lachema, Чехия) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия). Для скрининга карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* использовали «CHROMagar KPC» (Франция). Критериями отбора культур для дальнейшего исследования служили фенотипические признаки устойчивости к карбапенемам и рост на среде KPC. Чувствительность к антибиотикам определяли на агаре Мюллера – Хинтона (Oxoid, Великобритания) диско-диффузионным методом (Oxoid, Великобритания) к 15 АМП 7 функциональных классов (ампициллин, амикацин, меропенем, имипенем, эртапенем, тобрамицин, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим, цефотаксим, моксифлоксацин, цiproфлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин) в соответствии с требованиями EUCAST (2017-2019, v.7-v.9) [24].

**Молекулярно-генетические методы.** Бактериальную ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Сорб-AM» согласно инструкции производителя (ЦНИИ

эпидемиологии, Россия). Детекцию генов приобретенных карбапенемаз групп KPC/OXA-48 и металло-β-лактамаз (МБЛ) группы NDM осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

### Результаты

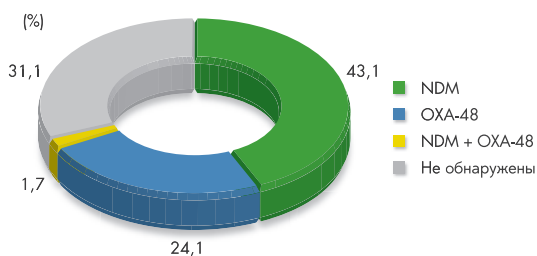
За изученный период в результате бактериологического исследования биоматериала выделено 858 изолятов *K. pneumoniae*. Фенотипической резистентностью к карбапенемам характеризовались 6,8% изолятов (n = 58), из них 43,1% (n = 25) продуцировали карбапенемазы группы NDM (класс B), 24,1% (n = 14) – OXA-48 (класс D). Ген bla<sub>KPC</sub> не был определен ни у одного изолята (Рисунок 1).

Для всех тестируемых изолятов была изучена чувствительность к различным классам АМП (Таблица 1).

Все носители гена bla<sub>OXA-48</sub> проявляли устойчивость к

**Таблица 1.** Резистентность к антибиотикам у карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией (n = 39)

Антибиотик	Доля резистентных штаммов, %	
	NDM (n = 25)	OXA-48 (n = 14)
Ампициллин	100,0	100,0
Амикацин	92,3	21,4
Тобрамицин	100,0	100,0
Цефоперазон/сульбактам	100,0	85,7
Цефтазидим	100,0	76,9
Цефтриаксон	100,0	84,6
Цефепим	100,0	78,6
Цефотаксим	100,0	100,0
Моксифлоксацин	100,0	100,0
Ципрофлоксацин	100,0	100,0
Триметоприм/сульфаметоксазол	100,0	92,9
Фосфомицин	33,3	76,9



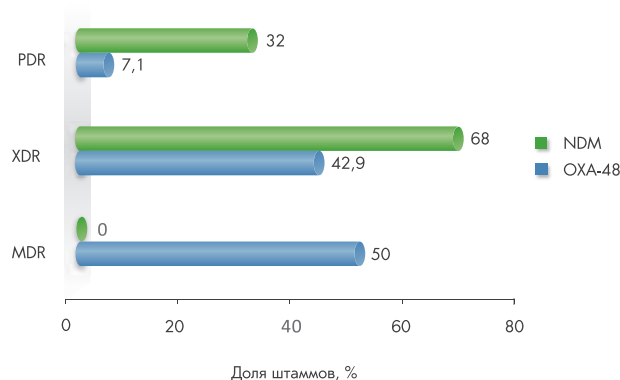
**Рисунок 1.** Структура карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией с 2017 по 2019 г.

тобрамицину, цефотаксиму, моксифлоксацину и ципрофлоксацину; к фосфомицину были резистентны 76,9% штаммов. Все изоляты с bla<sub>NDM</sub> были резистентны к действию практически всех тестируемых АМП: ампициллину, тобрамицину, цефоперазону/сульбактаму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму, цефотаксиму, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, триметоприму/сульфаметоксазолу, но 66,7% из них были чувствительны к фосфомицину.

Изоляты, продуцирующие карбапенемазы OXA-48, в 50,0% случаев были устойчивы к действию 1–2 АМП трех функциональных классов – multidrug-resistant (MDR); 42,9% демонстрировали резистентность ко всем тестируемым АМП, за исключением фосфомицина – extensively drug-resistant (XDR); 7,1% были устойчивы ко всем антибиотикам – pandrug-resistant (PDR). Среди изолятов, продуцирующих карбапенемазы NDM, доля XDR и PDR штаммов составила соответственно 68,0% и 32,0%. Один штамм характеризовался продукцией двух карбапенемаз (NDM и OXA-48) и был устойчив ко всем тестируемым АМП – PDR фенотип (Рисунок 2).

### Обсуждение

Очевидно, что уровень резистентности возбудителей значительно влияет на исход лечения, в том числе при лечении ортопедической инфекции вне зависимости от хирургической тактики. Так, исследовательская группа Papadopoulos A. и соавт. (2018) при анализе эффективности лечения 131 пациента с перипротезной инфекцией, обусловленной MDR (n = 108) и XDR (n = 23) штаммами грамотрицательных бактерий, показала существенное снижение частоты разрешения инфекции в группе пациентов с заболеваниями, вызванными XDR возбудителями (p = 0,018): при санации с удалением компонентов эндопротеза – с 79,6% до 60%, при сохранении эндопротеза – с 53,7% до 23,1%. Растущий уровень устойчивости возбудителей крайне затрудняет выбор эффективной антибактериальной терапии. В настоящее время одной из самых значительных проблем в здравоохранении является распространение резистентности грамотрицательных патогенов за счет инактивации



**Рисунок 2.** Фенотипические профили *K. pneumoniae*  
MDR – multidrug-resistant; XDR – extensively drug-resistant; PDR – pandrug-resistant.

ции молекулы антибиотика под действием ферментов группы карбапенемаз.

Согласно опубликованным результатам исследований, штаммы *K. pneumoniae*, выделенные в условиях крупного стационара, как правило, проявляют резистентность за счет наличия приобретенных генов карбапенемаз. Доля карбапенеморезистентных штаммов среди всех изолятов *K. pneumoniae* в нашем исследовании составила 6,8%. По данным литературы, за рубежом чаще регистрируют изоляты, несущие ген bla<sub>KPC</sub> [25]. Однако в данном исследовании не зарегистрировано ни одного изолята с карбапенемазами группы KPC, что соответствует результатам других исследований распространенности генов карбапенемаз в стационарах РФ [8, 10, 26]. Выделенные изоляты демонстрировали устойчивость преимущественно за счет МБЛ группы NDM и карбапенемаз OXA-48, причем частота встречаемости гена bla<sub>NDM</sub> была практически в 2 раза выше, чем bla<sub>OXA-48</sub>.

Сложность лечения инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, связана с высокой частотой ассоциированной устойчивости к нескольким классам АМП: цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам и др. [7, 10], а наличие гена bla<sub>NDM</sub> обуславливает резистентность к большинству используемых АМП [10]. Экспертной группой Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) предложен список АМП для определения MDR, XDR и PDR фенотипов [14]. За исследованный нами период изоляты *K. pneumoniae* демонстрировали выраженную устойчивость к тестируемым препаратам, причем 32,0% штаммов-продуцентов карбапенемаз NDM и 7,1% штаммов-продуцентов карбапенемаз OXA-48 отнесены к PDR фенотипу. Штаммы, продуцирующие карбапенемазы OXA-48, имеют слабую активность в отношении карбапенемов, но для штаммов с MDR фенотипом характерна повышенная экспрессия бета-лактамаз расширенного спектра, имеющих частичную карбапенемазную активность (бета-лактамазы группы CTX), и сниженная проницаемость наружной мембраны, что обеспечивает высокий уровень резистентности к карбапенемам [10]. Согласно полученным результатам, 50,0% и 42,9% изолятов OXA-48 характеризовались MDR и XDR фенотипами соответственно. Лечение таких инфекций представляет серьезную проблему и часто ведет к назначению комбинации АМП в высоких дозах и длительных курсов терапии [27, 28].

Наиболее активным в отношении выделенных карбапенеморезистентных штаммов был фосфомицин. В последние годы данному препарату уделяется все большее внимание специалистами, занимающимися лечением имплант-ассоциированной инфекции в ортопедии. Это связано с его широким спектром действия и сохраняющейся активностью в отношении ведущих возбудителей инфекций костей и суставов, включая возбудителей в составе микробных биопленок [6, 27]. В нашем исследовании отдельные изоляты, чаще те, которые продуцируют карбапенемазы группы NDM (66,7%), были чувствительны только к фосфомицину.

Другой класс АМП, применяемых в лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз – аминогликозиды [10]. Так, к амикацину были чувствительны 78,6% изолятов, несущих ген bla<sub>OXA-48</sub>, и всего 7,7% изолятов, несущих ген bla<sub>NDM</sub>, при этом все исследуемые штаммы были резистентны к тобрамицину.

Следует отметить, что в настоящее время в РФ зарегистрирован комбинированный АМП, способный к не бета-лактамному ингибированию карбапенемаз. Цефтазидим/авибактам обладает широким спектром показаний, включая инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии. Он проявляет активность в отношении ферментов молекулярных классов А и С, вариабельно действует на класс D. Однако данный препарат не действует на МБЛ, что ограничивает его применение в терапии инфекций, вызванных NDM-продуцирующими штаммами.

## Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в течение трех лет с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. от пациентов с ортопедической инфекцией были выделены карбапенеморезистентные штаммы *K. pneumoniae*, характеризующиеся в большинстве случаев множественной лекарственной устойчивостью. Для эффективной терапии инфекций, вызванных такими изолятами, требуется количественная оценка антибиотикочувствительности, в том числе к одновременному действию нескольких АМП. Кроме того, необходимо проводить оценку фармакодинамического взаимодействия, а также более широко использовать молекулярно-генетические методы выявления антибиотикорезистентности.

## Литература

- Schwaber M.J., Klarfeld-Lidji S., Navon-Venezia S., Schwartz D., Leavitt A., Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;5(3):1028-1033. DOI: 10.1128/AAC.01020-07
- Enfield K. B., Huq N.N., Gosseling M. F., Low D.J., Hazen K.C., Toney D.M., et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):810-817. DOI: 10.1086/676857
- Li C., Renz N., Trumpuz A., Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2020;44(1):3-14. DOI: 10.1007/s00264-019-04426-7
- Kärholm J., Lindahl H., Malchau H., Mohaddes M., Nemes S., Rogmark C., et al. National Joint Registry for England and Wales. 2011. The Swedish Hip Arthroplasty Register. Annual Report 2016, 2017.
- Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Totoyev Z.A., Lyu Bo, Bilyk S.S. The structure of early revisions after hip replacement. *Traumatologija i ortopedija Rossii.* 2014;(2):5-13. Russian. (Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Лю Б., Билык С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2014;(2):5-13.)
- Wang L., Di Luca M., Tkhalishvili T., Trampuz A., Gonzalez Moreno M. Synergistic Activity of Fosfomicin, Ciprofloxacin, and Gentamicin Against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2019;10:2522. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02522
- Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V., et al. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. *Traumatologija i ortopedija Rossii.* 2018;24(4):20-31. Russian. (Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., Ливенцов В.Н. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России.* 2018;24(4):20-31.) DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31
- Anganova E.V., Vetokhina A.V., Raspopina L.A., Kichigina E.L., Savilov E.D. State of antibiotics resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Mikrobiologija.* 2017;5:70-77. Russian. (Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А., Кичигина Е.Л., Савилов Е.Д. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. *Микробиология.* 2017;5:70-77.)
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Y., Shajdullina E.R., Azizov I.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. 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: 10.36488/стас.2019.2.147-159
- Polischouk A.G., Jakubovich E.I., Poluhina O.V., Osovskich V.V., Evtushenko V.I. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a specialized hospital of St. Petersburg. *Infekcija i immunitet.* 2017;7(2):181-192. Russian. (Полищук А.Г., Якубович Е.И., Полухина О.В., Осовских В.В., Евтушенко В.И. Карбапенемаза-продуцирующие грамотрицательные бактерии в специализированном стационаре Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет.* 2017;7(2):181-192.) DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-181-192
- Mussi M.A., Limansky A.S., Viale A.M. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(4):1432-1440. DOI: 10.1128/AAC.49.4.1432-1440.2005
- Doumith M., Ellington M.J., Livermore D.M., Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(4):659-667. DOI: 10.1093/jac/dkp029
- Gutkind G., Di Conza J., Power P., Radice M.  $\beta$ -lactamase-mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. *Curr Pharm Des.* 2013;19(2):164-208. PMID: 22894615
- Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., et al. 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):268-281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- Bush K., Jacoby G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-976. DOI: 10.1128/AAC.01009-09
- Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsina E.S., Batoryshin I.M., Popenko L.N., Shlyapnikov S.A., et al. Susceptibility of Gram-negative Carbapenemase-Producing Bacteria to Various Group Antibiotics. *Antibiotiki i himioterapija.* 2013;58(3-4):10-13. Russian. (Агеевец В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С., Батыршин И.М., Попенко Л.Н., Шляпников С.А. и соавт. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп. *Антибиотики и химиотерапия.* 2013;58(3-4):10-13.)
- Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):15-21. DOI: 10.1177/2049936115621709
- Naas T., Cuzon G., Truong H. V., Nordmann P. Role of ISKpn7 and deletions in bla<sub>KPC</sub> gene expression. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4753-4759. DOI: 10.1128/AAC.00334-12
- Walsh T.R. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(Suppl. 3):8-14. DOI: 10.1016/S0924-8579(10)70004-2
- Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J., Domenech-Sanchez A., Biddle J.W., Steward C.D., et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-1161. DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001
- Poirel L., Heritier C., Tolun V., Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):15-22. DOI: 10.1128/aac.48.1.15-22.2004
- Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla<sub>(NDM-1)</sub>, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae*

- sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046-5054. DOI: 10.1128/AAC.00774-09
23. Shabanova V.V., Krasnova M.V., Bozhkova S.A., Ageevets V.A., Lazareva I.V., Rukina A.N., et al. The first case of isolation of *Klebsiella pneumoniae* ST147, producing NDM-1 carbapenemase, in trauma and orthopedic hospital in Russia. *Travmatologija i ortopedija Rossii.* 2015;(2):90-98. Russian. (Шабанова В.В., Краснова М.В., Божкова С.А., Агеевец В.А., Лазарева И.В., Рукина А.Н., Сидоренко С.В. Первый случай выявления в России *Klebsiella pneumoniae* ST147, продуцирующей NDM-1 карбапенемазу, в травматолого-ортопедическом стационаре. *Травматология и ортопедия России.* 2015(2):90-98.)
  24. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0-9.0, 2017-2019. Available at: [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
  25. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., Schwaber M.J., Daikos G.L., Cormican M., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-796. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7
  26. Gordinskaya N.A., Brusnigina N.F., Alekseeva A.E., Solntzev L.A., Savochkina Yu.A., Sabirova E.V., et al. The molecular characteristics of antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated in traumatology hospitals. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(3):243-246. Russian. (Гординская Н.А., Бруснигина Н.Ф., Алексеева А.Е., Солнцев Л.А., Савочкина Ю.А., Сабирова Е.В. и соавт. Молекулярная характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в травматологических стационарах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(3):243-246.)
  27. Bozhkova S.A., Polyakova E.M., Afanasiev A.V., Labutin D.V., Vaganov G.V., Yudin V.E. Potential for the Use of Fosfomycin in the Topical Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2016;18(2):104-112. Russian. (Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В., Лабутин Д.В., Ваганов Г.В., Юдин В.Е. Фосфомицин – возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(2):104-112.)
  28. Tapalski D.V. Susceptibility to antibiotic combinations among nosocomial carbapenemase-producing Gram-negative bacteria isolated in Belarus. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2018;20(3):182-191. Russian. (Тапальский Д.В. Чувствительность к комбинациям антибиотиков продуцирующих карбапенемазы нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Беларуси. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(3):182-191.) DOI: 10.36488//смаc.2018.3.182-191