

**Резистентность *Klebsiella pneumoniae* - продуцентов карбапенемаз,
выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией**

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 195427, ул. Академика Байкова, д. 8

**Resistance of *Klebsiella pneumoniae* - producers of carbapenemases,
isolated from patients with orthopedic infection**

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

Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Akademika Baikova Str., 8, 195427, St. Petersburg, Russian Federation.

Цель. Ретроспективный анализ резистентности и продукции карбапенемаз *Klebsiella 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, находящихся на лечении в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в период с января 2017 по сентябрь 2019 гг. Видовую идентификацию *Klebsiella pneumoniae* осуществляли на панелях Microplate с помощью iEMS Reader MF. Антибиотикочувствительность культур изучали диско-диффузионным методом к 15 антибактериальным препаратам в соответствии с требованиями EUCAST. Детекцию генов приобретенных карбапенемаз выполняли методом Real-time PCR.

Результаты. Из 858 выделенных культур, 6,8% демонстрировали устойчивость к карбапенемам. Молекулярно-генетический анализ показал, что 43,1% изолятов обладали геном bla_{NDM} и 24,1% bla_{OXA-48}. Все изученные штаммы были устойчивы к цефотаксиму, моксифлоксацину и ципрофлоксацину. 50,0% изолятов с карбапенемазами OXA-48 характеризовались MDR-фенотипом, 42,9% – XDR, 7,1% – PDR. Для штаммов с карбапенемазами NDM-группы XDR и PDR-фенотипы выявлены в 68,0% и в 32,0% случаев. Наиболее эффективным в отношении изученных патогенов

был фосфомицин. Так 66,7% NDM-продуцентов были чувствительны к его действию. Для одного изолята с PDR-фенотипом определена продукция двух карбапенемаз (NDM и OXA-48).

Выводы. На протяжении трех лет в стационаре травматолого-ортопедического профиля выделяли карбапенемазопродуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae*, характеризующиеся не только устойчивостью к карбапенемам, но и к ряду других антибактериальных химиопрепаратов. Изоляты отличались фенотипами устойчивости в зависимости от наличия определенной группы карбапенемаз, причем штаммы с геном bla_{NDM} были более резистентными, чем с bla_{OXA-48}. Результаты проведенных исследований подтверждают, что *K. pneumoniae* является одним из наиболее «проблемных» микроорганизмов, выделяемых от пациентов ортопедического профиля.

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

Aim. Retrospective analysis of the resistance 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 Microlatest 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_{NDM} gene and 24.1% bla_{OXA-48}. 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. For a period of three years, carbapenemase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* were isolated in the orthopedic hospital. They are characterized not only by resistance to carbapenems, but also to a number of other antibacterial drugs. Isolates differed

in phenotypes of resistance depending on the presence of carbapenemases group, while strains with gene bla_{NDM} were more resistant than with bla_{OXA-48}. The results of this study confirm that *K. pneumoniae* is one of the most “problematic” microorganisms isolated from orthopedic patients.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, drug-resistance, carbapenemases, orthopedic infection.

Инфекции, вызванные грамотрицательными продуцентами карбапенемаз, особенно CPE (carbapenemase-producing Enterobacterales), связаны с высоким уровнем смертности, достигающим 50-90%[1]. В соответствии с данными экспертов центров по контролю за заболеваниями США (Centres for Diseases Control), распространение грамотрицательных карбапенемазопродуцирующих патогенов рассматривается как одна из наиболее серьезных существующих угроз системе здравоохранения [2].

Проблема устойчивости грамотрицательных бактерий к антимикробным химиопрепаратам в последние несколько лет стала актуальна и для стационаров травматолого-ортопедического профиля, оказывающих помощь пациентам с перипротезной инфекцией и остеомиелитом. Известно, что инфекционные осложнения после замены тазобедренного сустава (ТБС) составляют менее 1% случаев, коленного сустава – менее 2% [3]. Однако в ревизионной хирургии частота инфекционных осложнений возрастает в несколько раз и составляет 3,2 – 5,6%, в равной степени для тазобедренного и коленного суставов. Анализ национальных регистров эндопротезирования Швеции, Англии и Уэльса 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 в структуре причин ранних ревизионных операций, выполняемых в течение пяти лет после первичного эндопротезирования ТБС[5].

Грамотрицательные бактерии вызывают около 10-20% перипротезной инфекции суставов и являются серьезной проблемой во всем мире из-за появления устойчивости возбудителей к назначаемым антибактериальным препаратам [6]. Среди них одним из ведущих патогенов является *Klebsiella pneumoniae*. Результаты 6-летнего 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 Infectious Diseases Society of America обозначило как «ESKAPE-патогены». 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 (out membrane porins) [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 антибактериальных препаратов [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 антибиотикорезистентности к широкому спектру препаратов [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 плазмидно локализованный фермент KPC (группа 2, подгруппа 2f) [19]. На территории РФ часто регистрируют карбапенемазы генов NDM (группа 3, MBL) и OXA-48 (группа 2, подгруппа 2b) и их распространение отличается в зависимости от региона и стационара [8,16]. Впервые ген KPC-1 был обнаружен в США в 2001 году [20], OXA-48 – описан в 2004 году [21], NDM-продуцирующий изолят – 2008 год, Швейцария [22]. В Санкт-Петербурге штамм *K. pneumoniae* с карбапенемазами OXA-48 обнаружен в 2011г, NDM – 2012 [23].

Цель данного исследования – ретроспективная оценка уровня резистентности и продукции карбапенемаз *Klebsiella 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, находящихся на лечении в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в период с января 2017 по сентябрь 2019 гг.

Микробиологические методы. Выделение клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* проводили в соответствии со стандартными ручными методиками, принятыми в лаборатории. Видовую идентификацию осуществляли на панелях Microplate (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия). Для скрининга карбапенемустойчивых штаммов *K. pneumoniae* использовали «CHROMagar KPC» (Франция). Критериями отбора культур для дальнейшего исследования служили фенотипические признаки резистентности к карбапенемам и рост на среде KPC. Антибиотикочувствительность культур изучали на Мюллер-Хинтон агаре (Oxoid, Англия) диско-диффузионным методом (диски Oxoid, Англия) к 15 антибактериальным препаратам 7 функциональных классов (ампициллин, амикацин, меропенем, имипенем, эртапенем, тобрамицин, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим, цефотаксим, моксифлоксацин, цiproфлоксацин, триметоприм/сульфометаксазол, фосфомицин), в соответствии с требованиями EUCAST (2017-2019, v.7-v.9) [24].

Молекулярно-генетические методы. Бактериальную ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ», согласно инструкции производителя (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Детекцию генов приобретенных карбапенемаз групп KPC/OXA-48 и металло-бета-лактамаз группы NDM осуществляли методом Real-time PCR (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» (Интерлабсервис, Россия) на приборе «Амплификатор Real-time CFX96 Touch» (BioRAD, США).

Результаты.

За изученный период в результате бактериологического исследования биоматериала выделено 858 изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Фенотипической резистентностью к карбапенемам характеризовались 6,8% изолятов ($n=58$), причем из них 43,1% обладали карбапенемазами группы NDM (молекулярный класс B) и 24,1% – OXA-48 (молекулярный класс D). Ген bla_{KPC} не был определен ни у одного изолята (Рис.1).

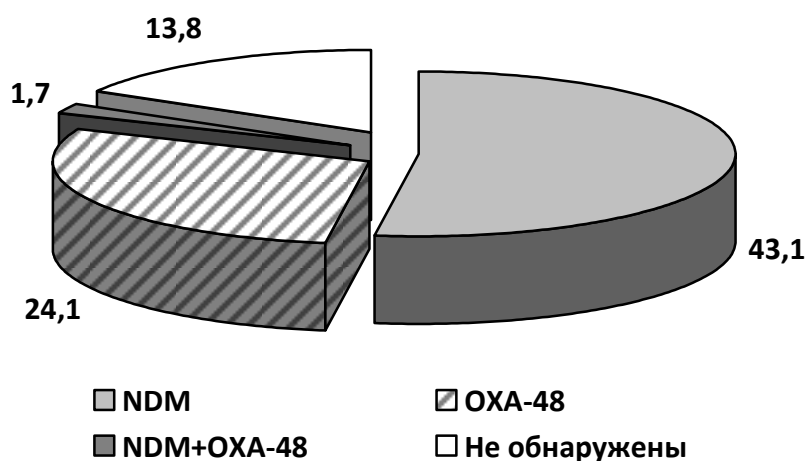


Рисунок 1. Структура (%) карбапенеморезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией с 2017 по 2019 гг.

Для всех тестируемых культур была изучена чувствительность к различным классам антибактериальных препаратов (Таблица 1).

Таблица 1. Уровень резистентности к антимикробным химиопрепаратам карбапенемазопродуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией ($n=39$).

| Антибактериальный препарат | 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/сульфометаксазол | 100,0 | 92,9 |
| Фосфомицин | 33,3 | 76,9 |

Все носители гена bla_{OXA-48} проявляли устойчивость к тобрамицину, цефотаксиму, моксифлоксацину и ципрофлоксацину, к фосфомицину — 76,9%. Изоляты с bla_{NDM} (100%) были резистентны к действию практически всех тестируемых АМП — к ампициллину, тобрамицину, цефеперим/сульбактаму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму, цефотаксиму, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, триметоприм/сульфометаксазолу, но 66,7% из них были чувствительны к фосфомицину.

На рисунке 2 представлены фенотипы резистентности изолятов в зависимости от группы карбапенемаз.

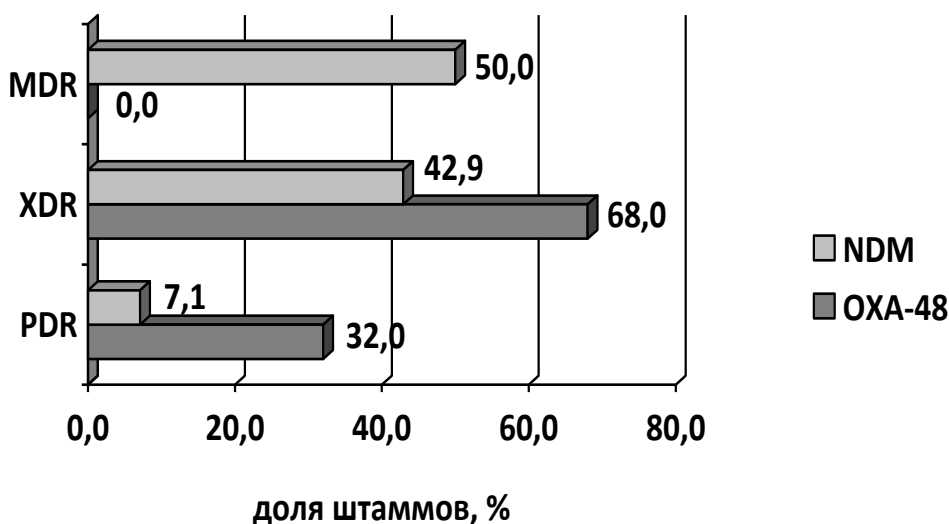


Рисунок 2. Фенотипические профили *K. pneumoniae*. MDR – multidrug resistant, XDR – extensively drug-resistant, PDR – pandrug-resistant.

OXA-48-изоляты в 50,0% случаев были устойчивы к действию 1-2 антибактериальных препаратов трех функциональных классов – multidrug resistant (MDR), 42,9% демонстрировали резистентность ко всем тестируемым химиопрепаратам за исключением фосфомицина – extensively drug-resistant (XDR), 7,1% – были устойчивы ко всем антибиотикам – pandrug-resistant (PDR). Среди изолятов с карбапенемазами NDM-группы доли XDR и PDR штаммов составили соответственно 68,0% и в 32,0%. Один штамм характеризовался продукцией двух карбапенемаз (NDM и OXA-48) и был устойчив ко всем тестируемым антибактериальным препаратам – PDR фенотип.

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 Antonios Papadopoulos с 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 купирования инфекции в группе пациентов с заболеваниями, вызванными XDR-возбудителями ($p=0,018$): при санации с удалением компонентов эндопротеза с 79,6 до 60% и при сохранении – с 53,7 до 23,1%. Нарастающий уровень устойчивости возбудителей крайне затрудняет выбор эффективной антибактериальной терапии. В настоящее время одна из самых значительных проблем в здравоохранении – это распространение резистентности грамотрицательных патогенов за счет инактивации молекулы антибиотика под действием ферментов группы карбапенемаз.

Согласно опубликованным результатам исследований штаммы *Klebsiella pneumoniae*, выделенные в условиях крупного стационара, как правило, проявляют резистентность за счет наличия приобретенных генов карбапенемаз. Суммарная доля карбапенемоустойчивых штаммов среди всех изолятов *K. pneumoniae* составила 6,8%. По данным литературы за рубежом чаще регистрируют культуры с геном bla_{KPC}[25]. Однако в данном исследовании не зарегистрировано ни одного изолята с карбапенемазами KPC-группы, что соответствует результатам других отечественных исследований по изучению распространенности генов карбапенемаз в стационарах РФ [26,10,8]. Выделенные культуры демонстрировали устойчивость преимущественно за счет металло-бета-лактомаз NDM-группы и карбапенемаз OXA-48, причем частота выявления гена bla_{NDM} была практически в два раза выше, чем bla_{OXA-48}.

Сложность лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами связана с высокой частотой ассоциированной устойчивости к нескольким классам антибактериальных химиопрепаратов — к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам и другим [10,7], а наличие гена bla_{NDM} характеризует штаммы резистентностью к большинству используемых антибиотиков [10]. Экспертной группой Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease) предложен список антибактериальных препаратов для определения фенотипов MDR, XDR и PDR [14]. За исследованный нами период изоляты *K. pneumoniae*

демонстрировали выраженную устойчивость к тестируемым препаратам, причем 32,0% штаммов-продуцентов карбапенемаз NDM-группы и 7,1% OXA-48 отнесены к PDR-фенотипу. Штаммы с карбапенемазами OXA-48 имеют слабую активность в отношении карбапенемов, но для штаммов с MDR фенотипом характерна повышенная экспрессия БЛРС, имеющих частичную карбапенемазную активность (СТХ-бета-лактамаза) и сниженную проницаемость наружной мембраны, чем достигается высокий уровень резистентности к карбапенемам [10]. В соответствии с полученными результатами 50,0% и 42,9% изолятов OXA-48 характеризовались MDR и XDR фенотипами соответственно. Лечение таких инфекций представляет серьезную проблему и зачастую ведет к назначению комбинации антибактериальных препаратов в высоких дозах и длительных курсов терапии [27,28].

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

Другой класс антибактериальных препаратов, применяемых в лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз – аминогликозиды [10]. Так, к амикацину проявляли чувствительность 78,6% культур с геном bla_{OXA-48} и лишь 7,7% с bla_{NDM}. Однако все исследуемые бактерии были резистентны к тобрамицину.

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

Заключение.

Результаты проведенного ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что в течение 3 лет с января 2017 по сентябрь 2019 от пациентов с ортопедической инфекцией были выделены карбапенеморезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, в большинстве случаев характеризующиеся множественной лекарственной устойчивостью. Для эффективной терапии инфекций, вызванных такими патогенами требуется количественная оценка антибиотикочувствительности изолятов, в том числе к одновременному действию нескольких антибактериальных препаратов, определение их типа фармакодинамического взаимодействия, выявление синергидных комбинаций, а также применение новых и корректных методов микробиологической диагностики, в том числе молекулярно-генетических.

Список литературы.

1. 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):1028-33. DOI:10.1128/AAC.01020-07
2. 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.
3. Li C., Renz N., Trumpuz A., Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2019. DOI:10.1007/s00264-019-04426-7.
4. 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.
5. 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. *Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2014;(2):5-13. Russian. (Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Лю Б., Бильк С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2014;(2):5-13).
6. Wang L., Di Luca M., Tkhilaishvili T., Trampuz A., Gonzalez Moreno M.. Synergistic Activity of Fosfomycin, Ciprofloxacin, and Gentamicin Against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2019;10:2522. DOI:10.3389/fmicb.2019.02522.
7. 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. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018;24(4):20-31. DOI:10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31. 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).

8. Anganova E.V., Vetokhina A.V., Raspopina L.A., Kichigina E.L., Savilov E.D. State of antibiotics resistance of *Klebsiella pneumoniae*. Microbiology. 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).

9. 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”. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2):147-159. DOI:10.36488/cmac.2019.2.147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова 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.).

10. 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 . Russian Journal of Infection and Immunity. 2017;7(2):181–192. DOI:10.15789/2220-7619-2017-2-181-192. 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).

11. 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):1432-40. DOI:10.1128/AAC.49.4.1432-1440.2005.

12. 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):659-67. DOI:10.1093/jac/dkp029.

13. Gutkind G., Di Conza J., Power P., Radice M. β -lactamase-mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. *Curr Pharm Des.* 2013;19(2):164-208.
14. 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):268-81. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
15. Bush K., Jacoby G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76. DOI:10.1128/AAC.01009-09.
16. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsina E.S., Batyrshin I.M., Popenko L.N., Shlyapnikov S.A., et al. Susceptibility of Gramnegative Carbapenemase-Producing Bacteria to Various Group Antibiotics. *Antibiotics and chemotherapy.* 2013;58(3-4):10-13. Russian. (Агеев В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С. и соавт. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп. *Антибиотики и химиотерапия.* 2013;58(3-4):10-13).
17. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):15-21. DOI:10.1177/2049936115621709.
18. Naas T., Cuzon G., Truong H. V., Nordmann P. Role of ISKpn7 and deletions in bla_{KPC} gene expression. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4753-9. DOI:10.1128/AAC.00334-12.
19. Walsh T.R. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36.3:8-14. DOI:10.1016/S0924-8579(10)70004-2.
20. 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):1151-61. DOI:10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
21. 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.
22. 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(NDM-1), 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):5046-54. 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. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 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. URL: <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):785-96. 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., Abramova N.V., Karaseva G.N. The molecular characteristics of antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated in traumatology hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2017;19(3):243-246. Russian. (Гординская Н.А., Бруснигина Н.Ф., Алексеева А.Е., Солнцев Л.А., Савочкина Ю.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Карасева Г.Н. 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. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 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. *Clinical microbiology*

and antimicrobial chemotherapy. 2018;20(3):182-191. Russian. (Тапальский Д.В. Чувствительность к комбинациям антибиотиков продуцирующих карбапенемазы нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Беларуси.

К

л

и

н

и

ч

е

с

к

а

я

м

и

к

р

о

б

и

о

л

о

г

и

я

и

а

н

т

и

м

и

к