

## Локальный микробиологический мониторинг штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих карбапенемазы

© О.Г. ТИМОФЕЕВА, С.В. ПОЛИКАРПОВА

Бактериологическая лаборатория ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова», ДЗМ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Появление и распространение штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, приводит к неэффективности антибактериальной терапии у пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни инфекциями. Особую озабоченность вызывает быстрое распространение карбапенем-устойчивых штаммов энтеробактерий в стационарах.

**Цель исследования** — проанализировать распространенность в стационаре генов наиболее часто встречающихся карбапенемаз энтеробактерий, сравнить полученные результаты с уровнем продукции карбапенемаз в других стационарах Российской Федерации.

**Материал и методы.** Исследовано 769 штаммов энтеробактерий, выделенных в стационаре из клинического материала (кровь, раневое отделяемое, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, моча). Исследование штаммов проводили в три этапа: определение чувствительности выделенных штаммов энтеробактерий к карбапенемам (меропенем, имипенем, эртапенем) с помощью стандартных методов, определение продукции карбапенемаз у нечувствительных к карбапенемам штаммов с помощью фенотипического метода инаktivации карбапенемов (Carbapenem inactivation method, CIM), определение типов карбапенемаз методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

**Результаты.** Из всех исследованных штаммов 19% были нечувствительными к одному из трех протестированных карбапенемов и более, 13% продемонстрировали продукцию карбапенемаз в фенотипическом методе. У всех карбапенемазапродуцирующих штаммов, выявленных фенотипическим методом инаktivации карбапенемов, были обнаружены гены наиболее часто встречающихся карбапенемаз методом ПЦР в реальном времени. Среди энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, наибольший удельный вес имеет *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) — 87% от общего количества, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) — 7%, *Escherichia coli* (*E. coli*) — 4%, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) — 2%. Среди карбапенемаз *K. pneumoniae* 7,1% составляют OXA-48, 32,1% — NDM, 18,4% представлены сочетанием OXA-48 и NDM. Обнаружены один штамм, продуцирующий карбапенемазы OXA-48 и VIM, и один штамм, продуцирующий карбапенемазы NDM и VIM. Все 7 исследованных штаммов *E. coli* продуцируют карбапенемазы OXA-48, все штаммы *P. mirabilis* (4 штамма) и *E. cloacae* (2 штамма) продуцируют NDM. Из продуцирующих карбапенемазы 55% энтеробактерий несут гены, кодирующие продукцию металло-бета-лактамаз, среди которых преобладает NDM (у 54 штаммов из 55).

**Вывод.** Изучена частота встречаемости различных типов карбапенемаз энтеробактерий в стационаре. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с представленными данными интернет-ресурса AMRmap и опубликованными работами. Спектр карбапенемаз энтеробактерий, выделенных в стационаре, типичен для территории Российской Федерации и Москвы, но имеет свои локальные особенности: отличается большим удельным весом карбапенемаз NDM и сочетанной продукции карбапенемаз OXA-48 и NDM.

**Ключевые слова:** *Enterobacterales*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, гены резистентности, антибиотикорезистентность, карбапенемазы.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тимофеева О.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-3921-8870>Поликарпова С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих карбапенемазы. *Лабораторная служба*. 2019;8(3):14–19. <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>

## Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing *Enterobacterales*

© О.Г. ТИМОФЕЕВА, С.В. ПОЛИКАРПОВА

State Budgetary Healthcare Institution «Municipal Clinical Hospital №15 named O.M. Filatov» Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

**Автор, ответственный за переписку:** Тимофеева Ольга Геннадьевна — e-mail: [olga.timofeeva15@yandex.ru](mailto:olga.timofeeva15@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3921-8870>; тел.: +7(903)763-5963

**Corresponding author:** Timofeeva O.G. — e-mail: [olga.timofeeva15@yandex.ru](mailto:olga.timofeeva15@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3921-8870>; tel.: +7(903)763-5963

**ABSTRACT**

**Introduction.** The appearance and spreading of strains of gram-negative bacteria resistant to carbapenems, leads to the ineffectiveness of antibiotic therapy of patients with severe, life-threatening infections. Of particular concern is the rapid spread of carbapenem-resistant strains of enterobacteria in hospitals.

The goal of the study is to analyze the prevalence of genes of the most common carbapenemases of enterobacteria circulating in the hospital, to compare the results obtained with the level of production of carbapenemases in other hospitals of the Russian Federation.

**Material and methods.** 769 strains of enterobacteria isolated from clinical material (blood, wound discharge, sputum, bronchoalveolar lavage, urine) were studied. Investigation of strains was conducted in three phases: the screening of Enterobacteriaceae, insensitive (resistant or with intermediate sensitivity) to carbapenems (meropenem, imipenem, ertapenem) using standard methods, the definition of carbapenemase products from non-susceptible to carbapenems strains using the phenotypic method of carbapenem inactivation (Carbapenem inactivation method, CIM), the determination of carbapenemase types using real-time PCR method.

**Results.** 19% of all studied strains showed insensitivity to one of the carbapenems, 13% demonstrated the production of carbapenemases in the phenotypic method. The genes of the most common carbapenemases were found in all carbapenemase-producing strains. Among the enterobacteria, producing carbapenemases, *K. pneumoniae* has the largest share (87% of the total), *P. mirabilis* — 7%, *E. coli* — 4%, *E. cloacae* — 2%. Among carbapenemases of *K. pneumoniae*, 47.1% are OXA-48, 32.1% are NDM, and 18.4% are a combination of OXA-48 and NDM. One strain producing OXA-48 and VIM carbapenemases and one strain producing NDM and VIM carbapenemases were found. All 7 studied *E. coli* strains produce OXA-48 carbapenemase, all *P. mirabilis* strains (4 strains) and *E. cloacae* (2 strains) produce NDM. 55% of enterobacteria, producing carbapenemases, carry genes encoding production of metallo-beta-lactamases, among which NDM prevails (in 54 strains out of 55).

**Findings.** The frequency of occurrence of various types of enterobacteria carbapenemases was studied. A comparative analysis of the results obtained with the data from AMRmap online resource and published works has been carried out. A set of carbapenemases of enterobacteria circulating in the hospital is typical for the territory of the Russian Federation and Moscow, but it has its own local features: they are distinguished by a high proportion of NDM carbapenemases and the combined production of OXA-48 and NDM carbapenemases.

**Keywords:** Enterobacteriales, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, resistance genes, drug resistance, carbapenemases.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Timofeeva O.G. — <https://orcid.org/0000-0002-3921-8870>

Polikarpova S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemase-producing Enterobacteriales. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(3):14–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>

**Введение**

Карбапенемазы — ферменты грамотрицательных микроорганизмов, которые гидролизуют бета-лактамы антибиотиков: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы. До последнего времени карбапенемы являлись препаратами выбора для лечения угрожающих жизни инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Появление и распространение штаммов бактерий, устойчивых к этим антибиотикам, приводит к неэффективности антибактериальной терапии и представляет серьезную угрозу общественному здоровью во всем мире. При этом особую озабоченность вызывает быстрое распространение карбапенем-устойчивых штаммов энтеробактерий. В Российской Федерации за 5 лет, с 2012 по 2016 г., согласно доступным данным ресурса AMRmap [1], доля энтеробактерий, нечувствительных (устойчивых и умеренно-устойчивых) к меропенему, выросла с 1,28 до 13,84%, имипенему — с 7,69 до 14,11%, эртапенему — с 8,97 до 25,84%. Среди представителей порядка *Enterobacteriales* наибольшей устойчивостью к карбапенемам обладает

*K. pneumoniae*. Доля нечувствительных к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae* увеличилась за тот же период времени к меропенему с 1,3 до 24,41%, к имипенему с 9,09 до 22,24%, к эртапенему с 12,9 до 43,94%. Оперативно проследить динамику роста устойчивых к карбапенемам штаммов энтеробактерий в Москве с использованием данного ресурса не представляется возможным в связи с небольшим количеством доступных данных, которые размещаются на ресурсе со значительной задержкой во времени. Усредненный уровень резистентности энтеробактерий к карбапенемам в Москве за доступный для анализа период (2014—2016 гг.) составил 9,49% к меропенему, 10,44% к имипенему, 22,47% к эртапенему. Анализ штаммов *K. pneumoniae*, выделенных за тот же период, показал гораздо более высокий уровень резистентности (25,25; 21,21 и 56,57% соответственно). В нашем стационаре доля штаммов *K. pneumoniae*, нечувствительных к меропенему, увеличилась за период с 2012 по 2016 г. с 8,0 до 34,4%, к имипенему — с 5,0 до 36,5%, к эртапенему — с 14,3 до 43,9%. В 2018 г. около 1/2 выделенных штаммов *K. pneumoniae* оказалась нечувствительна к карбапенемам: к меропене-

му — 44,9% штаммов, к имипенему — 45,5% штаммов, к эртапенему — 44,3% штаммов.

Согласно данным ресурса AMRmap, кроме *K. pneumoniae*, на территории Российской Федерации обнаружены нечувствительные к карбапенемам *P. mirabilis* (их доля в 2016 г. составляла 7,69% к меропенему, 17,95% к имипенему, 7,69% к эртапенему), *E. cloacae* (4,69% нечувствительны к меропенему, 3,2% — к имипенему, 9,38% — к эртапенему), *E. coli* (1,78% нечувствительны к меропенему, 1,18% — к имипенему, 6,8% — к эртапенему). В нашем стационаре в 2016 г. доля *P. mirabilis*, нечувствительных к меропенему, составила 2,5%, к имипенему — 12%, к эртапенему — 7,8%, доля *E. cloacae*, нечувствительных к меропенему, — 8,0%, к имипенему — 11,4%, к эртапенему — 21,3%, доля *E. coli*, нечувствительных к меропенему, — 1,3%, к имипенему — 1,5%, к эртапенему — 2,6%.

В большинстве случаев нечувствительность энтеробактерий к карбапенемам обусловлена продукцией карбапенемазы. Гены, кодирующие приобретенные карбапенемазы, чаще всего локализуются на мобильных клеточных элементах, которые также могут содержать и другие детерминанты резистентности. Эта особенность карбапенемаз способствует быстрому внутри- и межвидовому распространению и обуславливает опасность возникновения вспышек инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных полирезистентными штаммами.

Наиболее распространенными карбапенемазами энтеробактерий являются КРС (сериновые бета-лактамазы класса А), ОХА-48 и ее производные (сериновые бета-лактамазы класса D), NDM, VIM, IMP (металло-бета-лактамазы класса В). Терапия инфекций, вызванных штаммами с карбапенемазной активностью, представляет серьезную проблему, так как широко используемые ингибиторы бета-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам) не инактивируют карбапенемазы классов В и D. Карбапенемазы класса А также приобретают устойчивость к их действию. Современный ингибитор авибактам проявляет активность против КРС, ОХА-48, но не действует на карбапенемазы класса В и большинство ферментов класса D (кроме ОХА-48) [2].

Микробиологическая диагностика на современном этапе не может ограничиться определением чувствительности выделенных штаммов энтеробактерий к карбапенемам. Для назначения эффективной этиотропной антибактериальной терапии при лечении тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, необходимо иметь информацию о наличии и типах карбапенемаз, продуцируемых грамотрицательными микроорганизмами в каждом конкретном случае. Кроме того, локальный микробиологический мониторинг спектра выделяемой микрофлоры, уровня ее антибиотикорезистентности, данных о наличии и типах генов карбапенемаз

и других генов устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам необходим для назначения эмпирической антибактериальной терапии и для целей инфекционного контроля в стационаре.

Цель исследования — анализ распространенности генов наиболее часто встречающихся карбапенемаз энтеробактерий, выделенных из клинического материала от больных стационара (кровь, раневое отделяемое, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, моча), сравнение полученных результатов с доступными данными об уровне продукции карбапенемаз энтеробактерий в Российской Федерации и сопредельных государствах.

## Материал и методы

Исследовано 769 штаммов энтеробактерий, выделенных из клинического материала, поступившего в бактериологическую лабораторию за октябрь—декабрь 2017 г. На первом этапе исследования определяли чувствительность выделенных энтеробактерий стандартным диско-диффузионным методом (ДДМ), описанным в актуальной версии клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2015-02(КР) [3] и методом определения пограничных концентраций антибиотиков. Для ДДМ использовали диски с антибиотиками «ВЮ-RAD» (Франция) и готовый агар Мюллера—Хинтона в чашках Петри «ЦФГС» (Россия). Определение пограничных концентраций антибиотиков проводили с помощью тест-систем SENSILATEST «Erba Mannheim» (Германия). В исследование включали энтеробактерии, нечувствительные (устойчивые или с промежуточной устойчивостью) к одному или нескольким карбапенемам (меропенем, имипенем, эртапенем), согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2015-02 [3]. Повторно выделяющиеся микроорганизмы с одинаковым профилем антибиотикорезистентности, выделенные от одного пациента, в исследование не включали. На втором этапе штаммы, нечувствительные к карбапенемам, исследовали на продукцию карбапенемаз с помощью фенотипического метода инактивации карбапенемов (Carbapenem inactivation method, CIM) [4]. На третьем этапе штаммы, демонстрирующие продукцию карбапенемаз в CIM-тесте (CIM-положительные), для подтверждения продукции карбапенемаз и выявления генов приобретенных карбапенемаз основных групп исследовали молекулярно-генетическим методом (полимеразно-цепная реакция — ПЦР — в реальном времени). Данное исследование проводили с помощью наборов, позволяющих определять гены наиболее часто встречающихся карбапенемаз: АмплиСенс MDR MLB-FL для выявления генов металло-бета-лактамаз групп

VIM, IMP, NDM и АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL для выявления генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48 (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Система Микробиологического Мониторинга МИКРОБ-2 (СМММ) [5].

## Результаты и обсуждение

Из 769 исследованных штаммов энтеробактерий 146 (19%) штаммов проявили нечувствительность к одному или нескольким карбапенемам. Из 146 нечувствительных к карбапенемам штаммов 100 продемонстрировали продукцию карбапенемаз в СИМ-тесте, что составило 68,4%, или 13% от общего количества исследованных штаммов. Остальные 46 (31,6%) штаммов оказались СИМ-отрицательными, следовательно, не продуцировали карбапенемазы, в дальнейшее исследование их не включали. На этапе молекулярно-генетического типирования обнаружено, что 100% СИМ-положительных штаммов продуцировали гены наиболее часто встречающихся карбапенемаз.

Результаты исследования генов карбапенемаз у разных видов энтеробактерий представлены в **таблице**.

Среди энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, наибольший удельный вес имеет *K. pneumoniae* (87% от общего количества), *P. mirabilis* — 7%, *E. coli* — 4%, *E. cloacae* — 2%. Среди карбапенемаз *K. pneumoniae* 47,1% составляют OXA-48, 32,1% — NDM, 18,4% представлены сочетанием OXA-48 и NDM. Сочетания карбапенемаз OXA-48 и VIM, NDM и VIM представлены каждое одним штаммом. Ни один штамм *K. pneumoniae* не демонстрировал продукцию KPC. Все 7 устойчивых к карбапенемам штаммов *E. coli* продуцируют карбапенемазы OXA-48, все штаммы *P. mirabilis* (4 штамма) и *E. cloacae* (2 штамма) продуцируют NDM.

В общей сложности 55% всех протипированных штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, несут гены, кодирующие продукцию металло-бета-лактамаз, среди которых преобладают NDM (54 штамма из 55).

Нами было проведено сравнение полученных результатов с доступными данными, размещенными на интернет-ресурсе AMRmap, которые содержат суммарную информацию, полученную в результате многоцентровых исследований, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ), а также других опубликованных исследований [1, 6].

Согласно данным AMRmap, на территории Российской Федерации в 2017 г. карбапенемазы OXA-48 продуцировали 73,4% *K. pneumoniae* ( $n=79$ ), NDM — 25,3%, сочетанную продукцию OXA-48 и NDM продемонстрировали 1,3% штаммов. Относительно других видов энтеробактерий все штаммы *P. mirabilis* ( $n=9$ ) продемонстрировали продукцию карбапенемаз NDM, штаммы *E. cloacae* ( $n=11$ ): OXA-48 63,6%, NDM 36,4%, штаммы *E. coli* ( $n=27$ ): OXA-48 52,0%, NDM 48,0%, штаммы *Serratia marcescens* (*S. marcescens*): OXA-48 87,5%, NDM 12,5%. В Москве за 2013—2017 гг. (период, доступный для анализа на ресурсе AMRmap) было изучено 150 штаммов *K. pneumoniae*, доля карбапенемаз OXA-48 среди них составила 86,0%, NDM — 13,3%, сочетания генов OXA-48 и NDM — 0,7% штаммов. Энтеробактерий других видов было проанализировано за тот же период всего 10 штаммов, из которых 80,0% продуцировали OXA-48, 20% — NDM. Из представленных данных можно сделать вывод, что в Москве доля штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы OXA-48, больше, чем в целом по Российской Федерации.

Эти данные подтверждаются исследованиями из Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Все выделенные в 2013—2014 гг. штаммы энтеробактерий являлись продуцентами OXA-48-подобных генов (52 штамма *K. pneumoniae*, 7 штаммов *P. mirabilis*, 3 штамма *E. aerogenes* и 1 штамм *E. cloacae*), при этом не было обнаружено ни одного штамма-продуцента генов NDM, KPC, VIM [7]. В Санкт-Петербурге, по данным разных авторов, основной причиной устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам является карбапенемаза NDM. В исследовании, проведенном в 2012 г. (С.А. Егорова и соавт.), 100% из 22 карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* обладали

### Представители порядка Enterobacterales — продуценты карбапенемаз

Вид	Наличие генов карбапенемаз	Гены карбапенемаз				
		OXA-48	NDM	OXA-48 +NDM	OXA-48 +VIM	NDM +VIM
<i>K. pneumoniae</i>	87	41	28	16	1	1
<i>P. mirabilis</i>	7	—	7	—	—	—
<i>E. coli</i>	4	4	—	—	—	—
<i>E. cloacae</i>	2	—	2	—	—	—
Всего	100	45	37	16	1	1



геном NDM [8]. В исследовании карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* ( $n=100$ ), выделенных в 2012—2014 гг. в Северо-Западном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), гены NDM были обнаружены у 69% штаммов, гены OXA-48 — у 29%, гены KPC — у 2% [9]. У пациентов ожоговых отделений ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» (Нижний Новгород) в 2016 г. из 78 карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* у 79,6% штаммов обнаружены гены OXA48, у 3,8% — ген KPC [10]. В исследовании, проведенном в 2013—2016 гг. в Беларуси (РБ), 27,3% карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* (всего 55 штаммов) продуцировали ген NDM, 47% — ген OXA-48, 1,8% — NDM и OXA-48, 23,6% — KPC [11].

## Выводы

1. Проведенный анализ распространенности генов карбапенемаз энтеробактерий, выделенных в стационаре, показал, что у штаммов *K. pneumoniae* 47,1% составляют гены OXA-48, 32,1% — NDM, 18,4% штаммов *K. pneumoniae* представлены сочетанием генов OXA-48 и NDM. У 2 штаммов *K. pneumoniae* обнаружены гены МБЛ VIM, в сочетании с OXA-48 (1 штамм) и в сочетании с NDM (1 штамм). Все устойчивые к карбапенемам штаммы *E. coli* продуцируют карбапенемазы OXA-48, все штаммы *P. mirabilis* и *E. cloacae* продуцируют NDM. Металло-бета-лактамазы (преимущественно NDM) продуцируют 55% исследованных штаммов энтеробактерий.

2. Спектр карбапенемаз энтеробактерий, выделенных в стационаре, типичен для территории Российской Федерации (РФ) и Москвы, но имеет свои локальные особенности: отличается большим удель-

ным весом карбапенемаз группы NDM и сочетанной продукцией карбапенемаз групп OXA-48 и NDM. В стационаре существует вероятность распространения штаммов *P. mirabilis*, несущих гены приобретенных металло-бета-лактамаз группы NDM. Карбапенемазы группы KPC не характерны для РФ в целом и нашего стационара в частности.

3. Сравнительный анализ полученных данных с опубликованными данными показал, что распространение карбапенемаз энтеробактерий на территории РФ и РБ неоднородно. Публикаций по аналогичным исследованиям недостаточно, они отражают ситуацию только в конкретной медицинской организации. Интернет-ресурс AMRmap предоставляет постоянно обновляющиеся данные, которые носят усредненный характер, результаты анализируются с временной задержкой, количество данных по конкретным населенным пунктам, медицинским организациям недостаточно.

4. Необходимо проведение локального микробиологического мониторинга уровня антибиотикорезистентности выделяемой микрофлоры, а также распространенности генов приобретенных карбапенемаз в конкретном стационаре. На основании этих данных должны разрабатываться алгоритмы назначения эмпирической терапии, определяться политика закупки антимикробных препаратов в стационаре, проводиться противоэпидемические мероприятия, направленные на предотвращение распространения полирезистентных штаммов.

Авторы статьи выражают благодарность врачам-бактериологам бактериологической лаборатории ГКБ №15 им. О.М. Филатова В.В. Балиной, Н.А. Бондаренко, Н.В. Пивкиной за помощь в выполнении лабораторных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности (AMRmap). Ссылка активна на 25.03.19. <http://amrmap.com> Antibiotic Resistant Monitoring Online Platform STI (AMRmap). The link is active on 03/25/19. <http://amrmap.com>
- Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;2(1):24-34. Kozlov RS, Stetsiouk OU, Andreeva IV. Cefazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;2(1):24-34. (In Russ.).
- Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2015, версия 2. Ссылка активна на 16.06.19. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/>
- Clinical recommendations «Determination of sensitivity microorganisms for antimicrobial agents» 2015, version 2. Link is active on 06/16/19. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/>
- Kim van der Zwaluw, Angela de Haan, Gerlinde N Pluister, Hester J Bootsma, Albert J de Neeling, Leo M Schouls. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram-Negative Rods. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0123690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>
- Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г., Лукин И.Н., Грудина С.А. *Практические аспекты современной клинической микробиологии*. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2004. Skala LZ, Sidorenko SV, Nekhorosheva AG, et al. *Practical aspects of modern clinical microbiology*. Tver: ООО Izdatelstvo Triada.; 2004.

6. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: Интернетплатформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.  
Kuzmenkov AYU, Trushin IV, Avramenko AA, Edelstein MV, Dekhnich AV, Kozlov RS. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. (In Russ.).
7. Fursova N, Astashkin E, Knyazeva A, et al. The spread of bla OXA-48 and bla OXA-244 carbapenemase genes among *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Enterobacter* spp. isolated in Moscow, Russia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0108-y>
8. 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 беталактамазы расширенного спектра и металлобеталактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах Балтийского региона. *Инфекция и иммунитет*. 2013;3(1):29-36.  
Egorova SA, Kaftyreva LA, Lipskaya LV, Konovalenko IB, Pyasetskaya MF, Kurchikova TS, Vedernikova NB, Morozova OT, Smirnova MV, Popenko LN, Lubushkina MI, Savochkina YuA, Makarova MA, Suzhaeva LV, Ostankova YuV, Ivanova MN, Pavelkovich AM, Naaber P, Sepp E, Kõljalg S, Miciuleviciene J, Balode A. *Enterobacteriaceae*, producing ESBLs and metallo-β-lactamase NDM-1, isolated in hospitals of Baltic region countries. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2013;3(1):2936. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-1-29-36>
9. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(3):196-199.  
Barantsevich EP, Barantsevich NE, Shlyakhto EV Production of Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Saint-Petersburg. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2016;18(3):196-199. (In Russ.).
10. 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.  
Gordinskaya NA, Brusnigina NF, Alekseeva AE, Solntzev LA, Savochkina YuA, Sabirova EV, Abramova NV, Karaseva GN. The molecular characteristics of antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated in traumatology hospitals *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(3):243-246. (In Russ.).
11. Тапальский Д.В., Петренев Д.Р. Распространенность *Klebsiella pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособность. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):139-144.  
Tapalskiy DV, Petrenyov DR. Prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Belarus and their competitive ability. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):139-144. (In Russ.).

Поступила 06.04.19

Received 06.04.19

Принята к печати 18.06.19

Accepted 18.06.19