

# КАРБАПЕНЕМАЗА-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ СТАЦИОНАРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

А.Г. Полищук, Е.И. Якубович, О.В. Полухина, В.В. Осовских, В.И. Евтушенко

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Охарактеризованы видовой состав, чувствительность к антимикробным препаратам, частота встречаемости и типы карбапенемаз карбапенемаза-продуцирующих грамотрицательных бактерий, выделенных в ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ с февраля 2014 г. по апрель 2016 г. Скрининг карбапенем-резистентных бактерий проводился путем посева биоматериала на хромогенные среды (CHROMagar KPC, DRG, Франция), а их видовая идентификация — методом матричной лазерной десорбционной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе VITEK MS (bioMérieux, Франция). Чувствительность грамотрицательных бактерий к антимикробным препаратам определялась на анализаторе VITEK-2 (bioMérieux, Франция). Полученные результаты интерпретировались в соответствии с критериями EUCAST v. 6.0, 2016. Гены, кодирующие карбапенемазы групп KPC, OXA-48/162, VIM, IMP, NDM, OXA-51, OXA40/24, OXA-23 и OXA-58 выявлялись методом мультиплексной ПЦР в реальном времени (АмплиСенс, Россия). Выделено 813 клинически значимых штаммов бактерий (602 пациента), в том числе 405 грамотрицательных, среди которых 5,1% (21 штамм от 16 пациентов) нечувствительных к меропенему и/или имипенему: *Klebsiella pneumoniae* (n = 5), *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Serratia marcescens* (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3), *Acinetobacter baumannii* (n = 10). Из клинического материала 4-х пациентов одновременно выделено до 3-х штаммов разных видов нечувствительных к карбапенемам бактерий. У 84% нечувствительных к карбапенемам изолятов обнаружены гены, кодирующие приобретенные карбапенемазы: у *A. baumannii* — OXA40/24 (n = 8); у *K. pneumoniae* — OXA-48 (n = 1), KPC (n = 1) и NDM (n = 2); у *P. aeruginosa* — VIM (n = 1) и KPC (n = 1); у *E. cloacae* — KPC (n = 1). OXA-48 карбапенемаза обнаружена также в одном карбапенем-чувствительном штамме *K. pneumoniae*. Все карбапенемаза-продуцирующие штаммы имели фенотип множественной резистентности к антимикробным препаратам. Результаты исследования показали, что хотя доля карбапенем-нечувствительных штаммов среди грамотрицательных бактерий сравнительно невелика, все они обладают множественной устойчивостью к антимикробным препаратам и в большинстве из них обнаружены гены приобретенных карбапенемаз. Видовой состав и типы обнаруженных приобретенных карбапенемаз характерны для территории России. У *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* не выявлено превалирования какого-либо одного типа карбапенемаз, в то время как у всех штаммов *A. baumannii* обнаружен ген OXA40/24 карбапенемазы.

**Ключевые слова:** карбапенемазы, чувствительность бактерий, грамотрицательные бактерии, MALDI-TOF MS, видовая идентификация, нозокомиальные инфекции.

## Адрес для переписки:

Полищук Анна Генриховна  
197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный,  
ул. Ленинградская, 70, ФГБУ Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий.  
Тел.: 8 921 587-77-62 (моб.).  
E-mail: apolishchuk@rrcrst.ru

## Contacts:

Anna G. Polischouk  
197758, Russian Federation, St. Petersburg, Pesochnyi village,  
Leningradskaya str., 70, Russian Research Centre of Radiology  
and Surgical Technologies.  
Phone: +7 921 587-77-62 (mobile).  
E-mail: apolishchuk@rrcrst.ru

## Библиографическое описание:

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. Т. 7, № 2. С. 181–192. doi: 10.15789/2220-  
7619-2017-2-181-192

## Citation:

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 = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 181–192.  
doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-181-192

## CARBAPENEMASE-PRODUCING GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN A SPECIALIZED HOSPITAL OF ST. PETERSBURG

Polishchouk A.G., Jakubovich E.I., Poluhina O.V., Osovskich V.V., Evtushenko V.I.

Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Species composition, susceptibility to antimicrobial agents, incidence and type of carbapenemase of carbapenemase-producing gram-negative bacteria, isolated in the Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies from February 2014 to April 2016 were described. Screening of carbapenem-resistant bacteria was conducted by plating biomaterial on the chromogenic medium ("CHROMagar KPC", DRG, France), species identification by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) on the analyzer VITEK MS (bioMérieux, France). The sensitivity of gram-negative bacteria to antimicrobial drugs was determined on the analyzer VITEK-2 (bioMérieux), and the obtained results were interpreted in accordance with EUCAST criteria v.6.0, 2016. Genes encoding carbapenemase of KPC, OXA-48/162, VIM, IMP, NDM, OXA-51, OXA40/24, OXA-23 and OXA-58 groups were detected by multiplex real-time PCR (AmpliSens, Russia). 813 clinically relevant bacteria (602 patients) were obtained, including 405 gram-negative, among which 5.2% (21 strain from 16 patients) non-susceptible to meropenem and/or imipenem: *Klebsiella pneumoniae* (n = 5), *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Serratia marcescens* (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3), *Acinetobacter baumannii* (n = 10). Clinical material from 4 patients was infected by up to 3 carbapenem-non-susceptible strains of different species of gram-negative bacteria at the same time. The genes encoding acquired carbapenemases were detected in 84% of the nonsusceptible to carbapenems isolates: in *A. baumannii* — OXA40/24 (n = 8); in *K. pneumoniae* — OXA-48 (n = 1), KPC (n = 1) and NDM (n = 2); in *P. aeruginosa* — VIM (n = 1) and KPC (n = 1); in *E. cloacae* — KPC (n = 1). OXA-48 carbapenemase was also detected in one carbapenem-sensitive strain of *K. pneumoniae*. All carbapenemase-producing strains had a phenotype of multidrug resistance. The results of the study showed that over the analyzed period, the prevalence of the carbapenem-nonsusceptible strains of gram-negative bacteria were relatively low, but all these strains were multidrug resistant and most of them possessed acquired carbapenemase genes. The species carbapenem-nonsusceptible gram-negative bacteria and the types of the detected acquired carbapenemase were typical for Russia. For *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* no predominance of any one type of carbapenemase was revealed, while in all strains of *A. baumannii* the gene of OXA40/24 carbapenemase was found.

**Key words:** carbapenemases, bacterial sensitivity, gram-negative bacteria, MALDI-TOF MS, species identification, nosocomial infections.

## Введение

Карбапенемы являются препаратами выбора при лечении ряда серьезных госпитальных инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий (ГОб). Среди ГОб наиболее частыми возбудителями госпитальных инфекций являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *Klebsiella pneumoniae*, и неферментирующие ГОб — *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [14].

Карбапенемы относятся к бета-лактамам антимикробным препаратам (АМП) и обладают наиболее широким спектром действия среди АМП этой группы. Устойчивость к бета-лактамам АМП может быть обусловлена уменьшенной проницаемостью бактериальной мембраны, активацией систем эффлюкса и экспрессией бактериальных ферментов бета-лактамаз, гидролизующих карбапенемы, то есть карбапенемазы [8, 17]. Гены, кодирующие приобретенные карбапенемазы, большей частью локализованы на мобильных генетических элементах генома бактерий, что является

причиной их быстрого внутри- и межвидового распространения. В связи с этим, карбапенемаза-опосредованные механизмы устойчивости потенциально связаны с высоким риском возникновения вспышек госпитальных инфекций. В составе мобильных элементов часто присутствуют генные кассеты, несущие детерминанты устойчивости к АМП других классов, поэтому наличие у ГОб генов карбапенемазы обычно связано с фенотипами множественной резистентности (MDR — multidrug resistant), экстремальной резистентности (XDR — extensively drug-resistant) или панрезистентности (PDR — pandrug-resistant) к АМП [19, 20]. Наиболее эффективными с точки зрения уровня карбапенемазной активности и глобального распространения являются карбапенемазы групп KPC, VIM, IMP, NDM и OXA-48 [22, 24].

Начиная с 90-х гг. прошлого века, ГОб с карбапенемазной активностью быстро распространились по всему миру и на настоящий момент представляют одну из наиболее значимых угроз мировому здравоохранению [1, 14, 22]. В этом аспекте Россия и страны ближнего зарубежья не являются исключением.

По данным исследования МАРАФОН, все госпитальные штаммы *A. baumannii*, полученные от пациентов 18 стационаров России к 2012 г., оказались нечувствительны к имипенему, в то время как в 2008 г. только 5% выделенных штаммов *A. baumannii* были нечувствительны к этому карбапенему [3, 6]. У половины нечувствительных к имипенему изолятов *A. baumannii*, выделенных к 2012 г., были обнаружены карбапенемазы, в основном ОХА-40/24 типа. Большинство карбапенемаза-продуцирующих изолятов обладали MDR и XDR фенотипом (94 и 87% соответственно), а 1,2% из них (3 изолята) PDR фенотипом. Доля нечувствительных к имипенему и меропенему изолятов *P. aeruginosa* в 2012 г. также была высока: 88 и 67% соответственно. Среди нечувствительных к карбапенемам (КНЧ) изолятов *P. aeruginosa* больше половины обладали XDR фенотипом, а 0,3% (10 изолятов) PDR фенотипом. У 28% КНЧ штаммов был обнаружен ген карбапенемазы VIM типа [7]. Из выделенных в ходе исследования МАРАФОН (2012 г.) штаммов *K. pneumoniae* 22, 15 и 5% были нечувствительны к эртапенему, имипенему и меропенему соответственно [5]. О значительно большей доле КНЧ штаммов *K. pneumoniae* сообщалось в московском исследовании 2013–2014 гг., где соответствующие цифры были 68, 65 и 44% [16]. Хотя доля карбапенемаза-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae* была различна — 7% в исследовании МАРАФОН и 55% в московском исследовании — в обоих исследованиях основной обнаруженной карбапенемазой была ОХА-48. Все карбапенемаза-продуцирующие штаммы в обоих исследованиях обладали MDR фенотипом.

Из других госпитальных ГОБ на территории России зафиксировано появление КНЧ штаммов *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* и *Proteus mirabilis*. Хотя их доля среди КНЧ ГОБ была сравнительно невелика в 2012 г., некоторые из выделенных штаммов обладали PDR фенотипом.

Исследования эпидемиологической ситуации по резистентности ГОБ к карбапенемам в Санкт-Петербурге за 2012–2014 гг. показали распространение в стационарах города КНЧ штаммов *K. pneumoniae*, несущих ген карбапенемазы NDM-1. У 98% КНЧ штаммов *K. pneumoniae*, полученных от пациентов Санкт-Петербурга к началу 2013 г. был обнаружен ген карбапенемазы NDM-1 [2, 9, 10]. Наличие данной карбапенемазы у бактерий представляет особую опасность, поскольку, такие бактерии обычно резистентны почти ко всем используемым в клинике АМП, за исключе-

нием тигециклина и колистина [22]. В стационарах Санкт-Петербурга отмечен также рост частоты выделения карбапенем-резистентных (КР) штаммов *A. baumannii*. Согласно одному исследованию, объединившему 5 стационаров города, к 2014 г. совокупная доля госпитальных изолятов *A. baumannii*, резистентных хотя бы к одному карбапенему, приблизилась к 50%, при этом доля КР изолятов варьировала в зависимости от стационара от 2,5 до 62% [4]. Данные о количестве карбапенемаза-продуцирующих штаммов *A. baumannii* в этом исследовании отсутствуют.

Особая эпидемиологическая опасность, которую представляют ГОБ, синтезирующие карбапенемазы, определяет необходимость их раннего выявления на основе постоянного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у госпитализированных пациентов.

Целью данного исследования было определение частоты встречаемости, профиля чувствительности к АМП и типов карбапенемаз карбапенемаза-продуцирующих ГОБ у пациентов ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ.

## Материалы и методы

Изоляты ГОБ, нечувствительные к карбапенемам, были получены из клинического материала пациентов ФГБУ «РНЦРХТ» в период с февраля 2014 г. по апрель 2016 г.

**Бактериальные изоляты.** Посев клинического материала проводили в течение 2 ч после забора.

Для обнаружения ГОБ в крови и других в норме стерильных жидкостях использовали автоматический анализатор ВаСТ/ALERT (bioMérieux, Франция) и флаконы со средой и активированным углем для выделения аэробных и анаэробных гемокультур ВаСТ/ALERT FA и FN. Для обнаружения ГОБ в пробах мочи посев проводили по методу Голда, используя питательный агар с 5% бараньей кровью (Sredoff, Россия) и хромогенную неселективную среду «Уриселект агар» (Bio-Rad, Франция). Пробы с отделяемым ран и нижних дыхательных путей дополнительно засеивали на агар Шедлера (bioMérieux, Франция). Исследование микробной обсемененности фрагментов венозных катетеров проводили количественным методом, предложенным Brun-Buisson с нашей модификацией (Рацпредложение «Способ количественной оценки бактериальной обсемененности венозного катетера», рег. № 12947/8 от 29.11.2011 г.). Смывы с фрагментов катетеров высевали на 5% кровяной агар и «Уриселект

**Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с карбапенемаза-продуцирующими грамотрицательными бактериями**

Table 1. Clinical characteristics of patients with carbapenemase-producing gram-negative bacteria

№ пациента Patient no.	Возраст Age	Пол Sex	Место жительства Place of residence	Основной диагноз Main diagnosis	Нахождение в стационаре Length of stay in the hospital		Количество внутриполостных операций до получения изолята Number of surgeries before isolation of bacteria
					всего дней total days	по отделениям by wards	
<b>2014</b>							
1	38	М M	Санкт-Петербург St. Petersburg	Цирроз печени Hepatocirrhosis	39	ОРИТ/Хирург RICU/Surgical	2
<b>2015</b>							
2	75	М M	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак ободочной кишки Colon cancer	82	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	2
3	38	Ж F	НД ND	Рак почки Kidney cancer	50	Уролог/ОРИТ Urological/RICU	НД ND
4	87	М M	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	26	Уролог/ОРИТ Urological/RICU	2
5	57	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Цирроз печени Hepatocirrhosis	16	ОРИТ RICU	2
6	51	М M	НД ND	НД ND	НД ND	Хирург Surgical	НД ND
7	70	М M	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак предстательной железы Prostate cancer	43	ОРИТ/Уролог RICU/Urological	1
8	65	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	30	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	1
9	83	М M	Санкт-Петербург St. Petersburg	Атеросклероз аорты Atherosclerosis of aorta	97	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	3
10	78	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	71	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	3
11	52	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак сигмовидной кишки Sigmoid colon cancer	7	Сосудистая хирургия Vascular surgery	1
12	61	М M	Тверская обл. Tver region	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	18	Уролог/ОРИТ Urological/RICU	1
13	61	М M	Мурманск Murmansk	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	41	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	4
14	77	Ж F	Ленинградская обл. Leningrad region	Эхинококкоз печени Liver echinococcosis	43	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	3
15	67	М M	НД ND	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	59	ОРИТ RICU	3
<b>2016</b>							
16	62	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Цирроз печени Hepatocirrhosis	76	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	5
17	67	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	45	Хирург/ОРИТ Surgical/RICU	2
18	46	Ж F	Санкт-Петербург St. Petersburg	Рак мочевого пузыря Bladder cancer	40	ОРИТ/Уролог RICU/Urological	1

**Примечания.** ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; Уролог — урологическое; Хирург — хирургическое; НД — нет данных.

Notes. RICU — Reanimation and Intensive Care Unit; ND — no data.

агар». Посевы инкубировали от 24 до 72 ч. Посевы на хромогенных средах инкубировали при 35°C. Посевы на агаре Шедлера термостатировали в анаэробе.

Клинически значимыми считали все случаи выделения микроорганизмов из проб крови, при посеве смывов с фрагментов катетеров — в концентрации  $10^3$  КОЕ/мл и более, проб раневого отделяемого —  $10^5$  КОЕ/мл, мокроты и аспирата трахеобронхиального дерева —  $10^6$  КОЕ/мл, бронхоальвеолярной жидкости —  $10^4$  КОЕ/мл. Клиническую значимость возбудителей, выделенных из мочи, оценивали в соответствии с критериями диагностики ИМП по рекомендациям IDSA/ESCMID от 2007 г.

**Видовая идентификация.** Видовая идентификация микроорганизмов проводилась методом матричной лазерной десорбционной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе VITEK MS, с использованием базы белковых спектров клинически значимых видов микроорганизмов и программы «Расширенный классификатор спектров» (bioMérieux, Франция).

**Определение чувствительности бактерий к антимикробным препаратам.** Для обнаружения ГОБ, резистентных к карбапенемам, при первичном посеве клинического материала использовали среду «CHROMagar KPC» (DRG, Франция). Определение чувствительности ГОБ к антимикробным препаратам (АМП) проводили автоматизированным методом с помощью анализатора VITEK 2 и карт, предназначенных для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) АМП, актуальных для ГОБ — GNS-101 и 102 (bioMérieux, Франция). При необходимости проводили дополнительные исследования с помощью Е-тестов на агаре Мюллера-Хинтона (bioMérieux, Франция). Полученные МИК интерпретировались в соответствии с критериями, установленными в 2016 г. Европейским комитетом по определению чувствительности микроорганизмов к АМП (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) [25]. При определении чувствительности бактерий к АМП на анализаторе VITEK 2, использовалась экспертная программа Advanced Expert System (AES), способная предположить механизм устойчивости микроорганизмов к АМП. AES использует базу данных, состоящую из более чем 2000 фенотипов антимикробной резистентности различных патогенных микроорганизмов.

**ПЦР детекция генов, кодирующих карбапенемазы.** Гены карбапенемазы выявлялись методом

мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL», «АмплиСенс® MDR Ab-OXA-FL», и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (Интерлабсервис, Москва). Выявлялись гены, кодирующие приобретенные сериновые карбапенемазы групп КРС и ОХА-48-подобных (ОХА-48 и ОХА-162), ОХА-карбапенемаз ацинетобактеров групп ОХА-23-, ОХА-58-, ОХА-40/24-подобных и видоспецифичные карбапенемазы *A. baumannii* (ОХА-51-подобные) и металло-бета-лактамазы с карбапенемазной активностью групп VIM, IMP и NDM.

## Результаты

С февраля 2014 г. по апрель 2016 г. из клинического материала 602 пациентов ФГБУ «РНЦРХТ» было выделено 813 клинически значимых штаммов бактерий, среди которых 405 ГОБ, среди которых в свою очередь 68,6% было представлено штаммами *Escherichia coli* (21,8%), *K. pneumoniae* (17%), *E. cloacae* (7,1%), *P. aeruginosa* (12,6%) и *A. baumannii* (10,1%). При первичном посеве клинического материала на селективную среду для отбора ГОБ, нечувствительных к карбапенемам (КНЧ), получено 23 штамма КНЧ ГОБ от 18 пациентов.

**Пациенты.** Из 18 пациентов, 12 проходили хирургическое лечение по поводу метастатических форм рака, 3-м пациентам с циррозом печени была проведена трансплантация печени, один пациент находился в стационаре с диагнозом эхинококкоз печени и один с атеросклерозом аорты (табл. 1).

Все пациенты перенесли внутриполостные операции в период их нахождения в ФГБУ «РНЦРХТ», причем в большинстве случаев более одной до момента получения КНЧ изолята. Период нахождения пациентов в стационаре варьировал от 7 до 97 дней, в течение которого большинство из них перемещалось между отделением реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и другими отделениями стационара (рис. 1). Пациенты № 5 и № 15 находились только в ОРИТ, а пациент № 11 только в отделении сосудистой хирургии. КНЧ изоляты были получены во время пребывания пациентов в ОРИТ (пациенты № 1–5, 9–10, 13–15), отделении общей хирургии (№ 8), сосудистой хирургии (№ 11) и урологическом отделении (№ 12). Штамм *K. pneumoniae* № 7, продуцирующий NDM карбапенемазу, был выделен из мочи пациента в день его поступления в ОРИТ ФГБУ «РНЦРХТ» (конец апре-

**Таблица 2. Чувствительность к антимикробным препаратам карбапенемаза-продуцирующих изолятов грамотрицательных бактерий**

Table 2. Susceptibility to antimicrobial agents carbapenemase-producing isolates of gram-negative bacteria

Изолят Isolate	Карбапенемаза Carbapenemase	МИК*, мкг/мл MIC*, µg/ml											Нечувствительность к категориям АМП** Non-susceptibility to category of AMA
		Амикацин Amikacin	Гентамицин Gentamicin	Нетилмицин Netilmicin	Азтреонам Aztreonam	Тигециклин Tigecycline	Цефепим Cefepime	Цефтазидим Ceftazidime	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	Колистин Colistin	Имипенем Imipenem	Меропенем Meropenem	
<b><i>K. pneumoniae</i></b>													
1	<b>ОХА48</b>	2	1	1	<b>64</b>	н/о nd	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>1</b>	0,5	2	1	2/6
56 5b	<b>КРС</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	н/о nd	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	0,5	<b>8</b>	<b>8</b>	5/6
7	<b>NDM</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	н/о nd	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	0,5	<b>8</b>	<b>4</b>	5/6
11	<b>NDM</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	2	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	0,5	<b>8</b>	<b>8</b>	6/7
14a	<b>ОХА48</b>	4	<b>16</b>		<b>32</b>	н/о nd	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>2</b>	0,5	<b>16</b>	<b>4</b>	5/6
186 18b	<b>К*** С***</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	н/о nd	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	5/6
<b><i>S. marcescens</i></b>													
9	<b>К С</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	н/о nd	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	6/6
<b><i>E. cloacae</i></b>													
106 10b	<b>КРС</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>4</b>	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	7/7
18в 18с	<b>К С</b>	2	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>32</b>	н/о nd	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	0,5	2	<b>16</b>	5/6
<b><i>P. aeruginosa</i></b>													
2	<b>КРС</b>	2	<b>16</b>	<b>16</b>		н/о nd	4	4	<b>4</b>	0,5	<b>8</b>	8	3/5
10a	<b>VIM</b>	<b>64</b>	<b>16</b>	<b>32</b>		н/о nd	<b>64</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	0,5	16	<b>16</b>	4/5
6	<b>К С</b>	4	4	4		н/о nd	<b>16</b>	<b>64</b>	<b>1</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	4/5
<b><i>A. baumannii****</i></b>													
3	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	0,5	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
4	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
5a	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	32	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
8	<b>К С</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
12	<b>ОХА51</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	1	0,25	2/4
13	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
146 14b	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
15	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>64</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
16	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	32	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
17	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	64	4	64	64	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4
18a	<b>ОХА51/40/24</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	64	0,5	64	16	<b>4</b>	0,5	<b>16</b>	<b>16</b>	3/4

**Примечания.** \*МИК-минимальная ингибирующая концентрация; н/о — не определялась. Жирным шрифтом выделены значения МИК АМП, соответствующие категории «нечувствительные» в соответствии с критериями EUCAST [25]. \*\*В столбце указывается: количество категорий АМП с нечувствительностью бактерии хотя бы к одному препарату категории/количество протестированных категорий АМП. Категории в соответствии с Magiorakos et al. [19]. \*\*\*данные AES о наличии у изолята карбапенемазной активности. \*\*\*\*для АМП, выделенных серым фоном, пограничные значения МИК (MIC breakpoints) не определены [25].

Notes. \*MIC-minimal inhibitory concentration; nd — not determined. MIC AMA corresponding category «nonsusceptible» according EUCAST criteria are given in bold [25]. In the column the following is indicated: number categories of AMA with non-susceptibility of the bacteria to at least one agent of the category/total number of the tested categories. The categories are given according to Magiorakos et al. [19]. \*\*\*information about carbapenemase activity of isolate is from AES. \*\*\*\*for AMA, highlighted with grey background, MIC breakpoints are not determined [25].

ля 2015). Поскольку пациент ранее не лечился в ФГБУ «РНЦРХТ», можно сделать вывод, что заражение пациента произошло вне данного стационара.

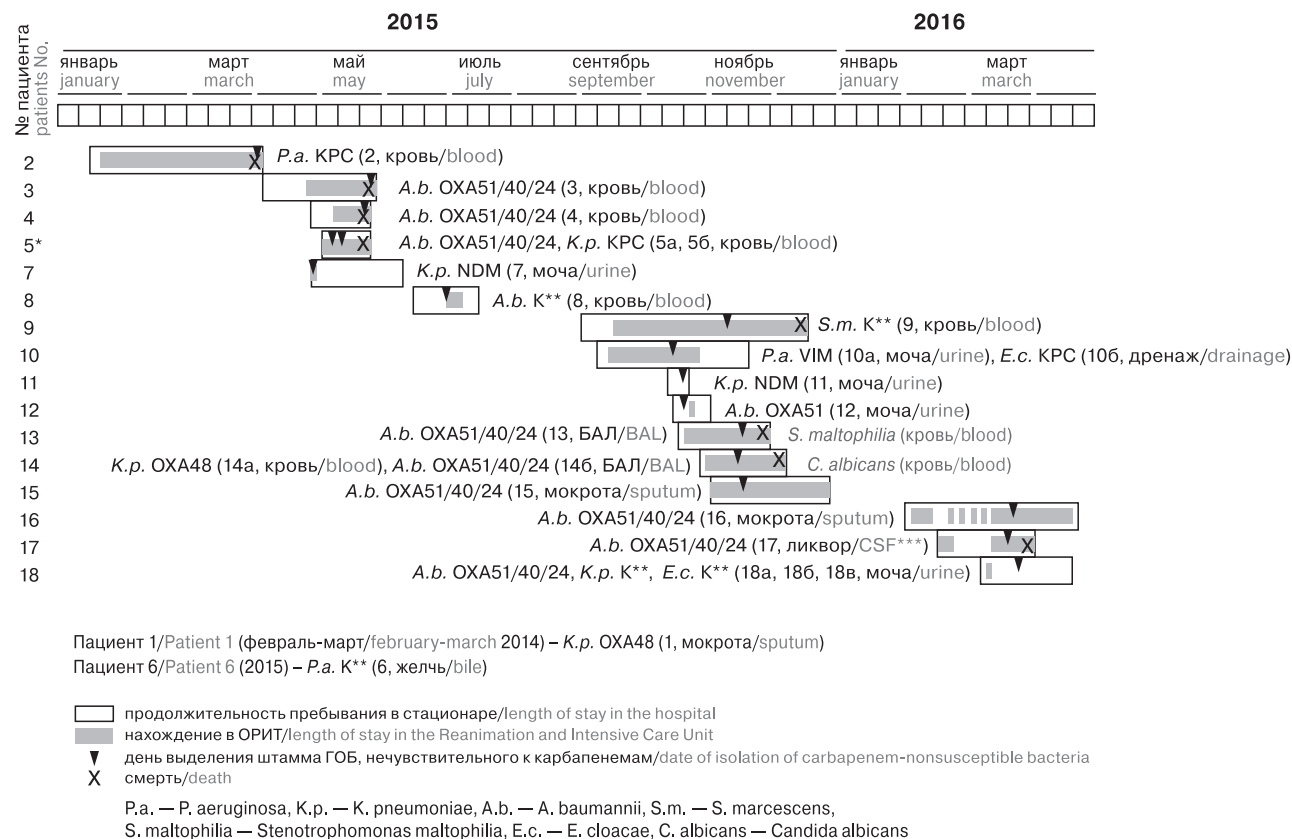
**Клинический материал.** Источниками выделения КНЧ штаммов ГОБ были кровь (n = 8), моча (n = 7), отделяемое дыхательных путей (n = 5), ликвор (n = 1), отделяемое брюшной полости (n = 1) и желчь (n = 1).

**Видовой состав КНЧ изолятов.** Среди 23 КНЧ штаммов ГОБ 9 изолятов относятся к энтеробактериям (6 *K. pneumoniae*, 1 *Serratia marcescens*, 2 *E. cloacae*), 3 изолята *P. aeruginosa* и 11 изолятов *A. baumannii* (рис., табл. 2).

**Чувствительность изолятов к карбапенемам.** Минимальные ингибирующие концентрации АМП для выделенных штаммов ГОБ, полученные с помощью анализатора VITEK 2 приведены в табл. 2. Из 23 выросших на селективной среде КНЧ штаммов, 2 оказались

чувствительны к карбапенемам в соответствии с критериями EUCAST (МИК имипенема и меропенема  $\leq 2$ ) — *K. pneumoniae* № 1 и *A. baumannii* № 12. Остальные штаммы энтеробактерий либо резистентны к карбапенемам (МИК выше 8 мкг/мл), либо умереннорезистентны к ним ( $2 < \text{МИК} \leq 8$ ). Все 3 штамма *P. aeruginosa* умереннорезистентны к меропенему ( $1 < \text{МИК} \leq 16$ ), в то время как 2 из них резистентны к имипенему (МИК  $> 8$ ). Десять из 11 штаммов *A. baumannii* резистентны к карбапенемам (МИК  $> 8$ ). Таким образом, суммарная доля КНЧ (резистентные + умереннорезистентные) штаммов составила 5,2% (21 штамм) от общего числа выделенных штаммов ГОБ (405 штаммов). У пациентов № 5, 10, 14 и 18 одновременно обнаружены несколько видов КНЧ ГОБ (см. рис.).

**Карбапенемазы, выявленные у изолятов.** ПЦР была проведена для 19 из 21 КНЧ штаммов ГОБ



### Рисунок. Распределение во времени и локализация пациентов, инфицированных карбапенемаза-продуцирующими грамотрицательными бактериями

Figure. Distribution in time and location of hospital stays of patients infected with carbapenemase-producing gram-negative bacteria

**Примечания.** После видового названия ГОБ, указано название выявленной карбапенемазы. В скобках указан номер изолята и источник его выделения. \*Пациент поступил в ОРИТ ФГБУ «РНЦРХТ» из другого стационара. \*\*Данные AES о наличии у изолята карбапенемазной активности.

Notes. After the species name the type of detected carbapenemase is given. The number and source of the isolate is in parentheses. \*Patient admitted to the RICU of RRCRST from another hospital. \*\*Information about carbapenemase activity of isolate is from AES. \*\*\*Cerebrospinal fluid.

(для штаммов № 8 и № 6 ПЦР не проводилась), в 16 из них (84%) были обнаружены гены карбапенемазы (рис. 1, табл. 2).

Во всех КНЧ штаммах *A. baumannii*, кроме № 12, был выявлен ген приобретенной карбапенемазы ОХА-40/24. ОХА-48-карбапенемаза выявлена в 2-х КНЧ штаммах *K. pneumoniae*. У двух из 6-ти КНЧ штаммов *K. pneumoniae* была выявлена NDM карбапенемаза. Оба штамма были выделены из мочи пациентов, находившихся в ФГБУ «РНЦРХТ» в марте (№ 7, отделение урологии) и октябре (№ 11, отделение сосудистой хирургии) 2015 г.

Из других металло-бета-лактамаз (МБЛ), обнаружена VIM МБЛ в одном КНЧ штамме *P. aeruginosa* (№ 10а). КРС карбапенемаза обнаружена в 3-х КНЧ изолятах: *K. pneumoniae*, *E. cloacae* и *P. aeruginosa*. В штаммах № 18б, № 18в и № 10а экспертная программа AES предположила наличие карбапенемаз, однако, гены карбапенемаз КРС, VIM, IMP, NDM, ОХА-48, 23, 58, 40/24 не выявлены. Возможно, что штаммы содержат карбапенемазы других типов.

*Чувствительность изолятов к АМП других категорий.* Все КНЧ штаммы ГОБ за исключением двух (*K. pneumoniae* № 1, *A. baumannii* № 12) обладают MDR фенотипом, поскольку нечувствительны одновременно к АМП по крайней мере трех категорий. Особо надо отметить 3 штамма: *E. cloacae* (№ 10б) нечувствительный ко всем протестированным АМП, включая колистин и тигециклин, штамм *S. marcescens* (№ 9), нечувствительный к колистину и один из двух NDM-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae* (№ 11), нечувствительный к тигециклину.

## Обсуждение

В настоящем исследовании были определены частота встречаемости, профиль чувствительности к АМП, видовой состав и типы карбапенемаз карбапенемаза-продуцирующих ГОБ.

Суммарная доля КНЧ штаммов составила 5,2% от общего числа выделенных в исследовании штаммов ГОБ. Видовой состав КНЧ штаммов соответствует таковому на территории России: *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Доля нечувствительных к имипенему и меропенему изолятов *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* среди всех выделенных штаммов этих видов значительно ниже, чем в других стационарах России и составляет 7,2; 6; 6,8 и 27% соответственно [2–7, 9, 10, 16, 22]. Нами выявлено три случая зара-

жения одного пациента несколькими видами карбапенем-нечувствительных ГОБ. Случаи одновременного обнаружения нескольких КНЧ видов бактерий у одного пациента описаны в литературе и возможно являются следствием увеличения суммарного количества и разнообразия КНЧ видов ГОБ как в окружающей среде отдельных стационаров так и по всему миру [12].

У КНЧ штаммов были выявлены карбапенемазы типов NDM, VIM, КРС, ОХА-48 и ОХА40/24. Ген  $bla_{NDM}$  был обнаружен у двух из 6-ти КНЧ штаммов *K. pneumoniae*. Наличие гена  $bla_{NDM}$  обычно ассоциируется с устойчивостью бактерии к большинству используемых в клинике АМП. NDM карбапенемаза впервые была обнаружена в 2008 г. в штамме *K. pneumoniae*, полученном из образца мочи пациента из Индии [27]. К 2015 г. она распространилась глобально и была идентифицирована у разных видов энтеробактерий, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и других менее вирулентных видов бактерий [21]. В Санкт-Петербурге почти все полученные к 2013 г. госпитальные КНЧ штаммы *K. pneumoniae* являлись носителями гена  $bla_{NDM-1}$  [2, 9]. 80% из них имели МИКи имипенема между 4 и 16 мкг/мл и меропенема между 16 и 64 мкг/мл, остальные 20% выше данных значений [9]. Уровень резистентности к меропенему у штаммов в нашем исследовании значительно ниже 4–8 мкг/мл. В отличие от других исследований, проведенных в Санкт-Петербурге, мы не наблюдали превалирования NDM карбапенемазы у КНЧ штаммов *K. pneumoniae*. Кроме нее в 2-х КНЧ штаммах *K. pneumoniae* была выявлена ОХА-48-карбапенемаза. ОХА-48-карбапенемаза впервые идентифицирована у мультирезистентного нозокомиального штамма *K. pneumoniae*, выделенного в Турции в 2001 г. [11]. Начиная с 2010 г. она была обнаружена у госпитальных штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в странах Среднего Востока, Северной Африки и Европе, а с 2011 г. в России [5, 23]. В 2012 г. ОХА-48-карбапенемаза была выявлена у мультирезистентного штамма *K. pneumoniae*, вызвавшего вспышку госпитальной инфекции в одном из стационаров Москвы [16]. В отношении уровня устойчивости к карбапенемам у ОХА-48-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в России, наблюдается превалирование двух групп: одна с МИК имипенема 32 мкг/мл (~50% штаммов), другая — 4 мкг/мл (~30% штаммов). Также 2 группы существуют для меропенема: около половины штаммов имеют МИК 32 мкг/мл и около трети —



0,5 мкг/мл [5]. В нашем исследовании, из 2-х штаммов *K. pneumoniae*, несущих ген  $bla_{OXA-48}$ , один нечувствителен к имипенему и меропенему, а второй чувствителен к обоим карбапенемам. Различие в уровне чувствительности к карбапенемам может быть связано с функционированием различных механизмов резистентности как у наших штаммов, так и у выделенных в России другими исследователями. OXA-48 фермент имеет слабую активность в отношении карбапенемов, однако у мультирезистентных энтеробактерий она часто сочетается с повышенной экспрессией бета-лактамаз расширенного спектра (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase — ESBL), имеющих некоторую карбапенемазную активность (например, СТХ-М бета-лактамаза), и уменьшенной проницаемостью наружной мембраны, чем может достигаться высокий уровень резистентности к карбапенемам у OXA-48 продуцентов [23].

КРС карбапенемаза обнаружена нами в 3-х КНЧ изолятах: *K. pneumoniae*, *E. cloacae* и *P. aeruginosa*. МИКи имипенема и меропенема у всех 3-х изолятов — 8 мкг/мл. Ген  $bla_{KPC-1}$  с плазмидной локализацией был идентифицирован в 2001 г. у госпитального штамма *K. pneumoniae*, выделенного в 1996 г. в Америке и имевшего МИКи имипенема и меропенема 16 мкг/мл [26]. В России до настоящего времени описаны единичные случаи обнаружения этой карбапенемазы.

Из металло-бета-лактамаз (МБЛ), кроме NDM карбапенемазы, нами обнаружена VIM МБЛ в одном штамме *P. aeruginosa*. VIM-продуцирующий штамм *P. aeruginosa* был впервые выделен из раны хирургического больного в 1997 г. в Италии [18]. К 2005 г. VIM МБЛ распространилась глобально [21]. В России количество штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих МБЛ, увеличилось с 0% в 1999 г. до 28% в 2012 г., причем единственной МБЛ, выявленной у *P. aeruginosa* в 2012 г. была МБЛ VIM-типа с МИК имипенема 128 мкг/мл и меропенема  $\geq 32$  мкг/мл [7, 13]. VIM-продуцирующий штамм *P. aeruginosa*, выделенный в нашем исследовании, имеет значительно меньший уровень резистентности с МИК обоих карбапенемов 16 мкг/мл.

У всех штаммов *A. baumannii* выявлен ген карбапенемазы OXA51, что соответствует литературным данным о том, что наличие гена  $bla_{OXA-51}$  в геноме *A. baumannii* является видовым признаком этой бактерии [15]. Ген  $bla_{OXA-51}$ , имеет хромосомную локализацию, и если не изменен геномными перестройками в промоторной области, слабо экспрессируется и не придает бактерии резистентный к кар-

бапенемам фенотип [15]. Этим может объясняться тот факт, что штамм № 12, в котором обнаружен только ген  $bla_{OXA-51}$ , чувствителен к обоим протестированным карбапенемам. Во всех штаммах *A. baumannii*, кроме № 12, был выявлен также ген OXA-40/24 карбапенемазы, что соответствует эпидемиологическим данным о широкой распространенности на территории России бета-лактамазы OXA-40/24 типа у нозокомиальных штаммов *A. baumannii* [3]. Поскольку в нашем исследовании не проводилось молекулярное типирование штаммов *A. baumannii*, сделать заключение о клональности распространения OXA40/24-продуцентов затруднительно. Интересно заметить, что в отличие от OXA-40/24-продуцирующих штаммов *A. baumannii*, выделенных в стационарах России, которые в большинстве случаев имеют высокий уровень устойчивости к имипенему и меропенему с типичными МИК 128 мкг/мл, OXA-40/24-продуценты в нашем исследовании имеют сравнительно низкие значения МИК этих карбапенемов — 16 мкг/мл [6].

90% КНЧ штаммов в нашем исследовании обладают MDR фенотипом. В целях стандартизации описания и классификации бактерий, устойчивых одновременно ко многим АМП, экспертной группой Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease — ESCMID) для каждой бактерии или группы бактерий был предложен список «категорий» АМП для определения фенотипов MDR, XDR и PDR [19]. Для определения MDR, XDR и PDR у бактерий семейства *Enterobacteriaceae* предложено использовать 17 категорий АМП (содержащих 28 АМП), у *P. aeruginosa* — 8 категорий (17 АМП) и у *A. baumannii* — 9 категорий (22 АМП). В соответствии с выработанными экспертной группой критериями, бактерия обладает MDR фенотипом, если она нечувствительна как минимум к 3-м препаратам, относящимся к различным категориям АМП; XDR фенотипом, если она нечувствительна хотя бы к одному препарату всех кроме одной-двух категорий АМП и PDR фенотипом, если она нечувствительна ко всем препаратам всех категорий АМП [19]. В нашем исследовании тестировалась чувствительность карбапенемаза-продуцирующих изолятов к АМП 6–7 категорий АМП. Все штаммы бактерий за исключением двух (*K. pneumoniae* № 1, *A. baumannii* № 12) обладали MDR фенотипом, поскольку были нечувствительны одновременно к АМП по крайней мере трех

категорий. Обладал ли какой-либо изолят XDR/PDR фенотипом определить не удалось, так как для этого необходимы данные по чувствительности изолятов к большему количеству АМП, чем было протестировано в нашем исследовании.

## Заключение

Исследование проводилось с февраля 2014 г. по апрель 2016 г. В течение этого периода было выделено 405 штаммов грамотрицательных бактерий из клинического материала пациентов. Выделен 21 штамм (суммарная доля 5,2% среди штаммов ГОБ), нечувствительных к имипенему и/или меропенему ГОБ, причем показано, что пациент одновременно может быть инфицирован карбапенем-нечувствительными штаммами разных видов ГОБ. Уровень резистентности к имипенему и меропенему выделенных карбапенемаза-продуцирующих штаммов значительно ниже типичного для таких штаммов, выделенных в стационарах России. Видовой состав карбапенемаза-продуцирующих КНЧ ГОБ и типы обнаруженных приобретенных карбапанемаз характерны для территории России: *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и КРС, ОХА-48, VIM,

NDM, ОХА40/24 соответственно. Хотя у отдельных видов энтеробактерий и *P. aeruginosa* не обнаружено превалирования какого-либо одного типа карбапенемаз, все выявленные карбапенем-нечувствительные штаммы *A. baumannii* — продуценты ОХА40/24 карбапенемазы. 96% карбапенемаза-продуцирующих штаммов ГОБ имели фенотип множественной резистентности к антимикробным препаратам, причем три из них были нечувствительны к колистину и/или тигециклину.

В заключение следует заметить, что хотя суммарная доля карбапенем-нечувствительных штаммов ГОБ, выделенных в исследовании, сравнительно невелика, все они обладают множественной устойчивостью к АМП и в большинстве из них обнаружены гены приобретенных карбапенемаз, что в совокупности делает эти штаммы особо эпидемиологически и клинически опасными.

## Благодарность

Выражаем благодарность сотруднику ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Савочкиной Ю.А. за предоставленный набор реагентов и методику для выявления генов ОХА-карбапенемаз ацинетобактеров.

## Список литературы/References

1. Бабенко Д.Б., Лавриненко А.В., Захарова Е.А., Шамбилова Н.А., Азизов И.С. Лабораторная детекция карбапенемаза-продуцирующих энтеробактерий // Лабораторная медицина. 2012–2013. Т. 1–2, № 4. С. 47–61. [Babenko D.B., Lavrinenko A.V., Zakharova E.A., Shamilova N.A., Azizov I.S. Laboratory detection of carbapenemase-producing enterobacteria. *Laboratornaya meditsina = Laboratory Medicine*, 2012–2013, vol. 1–2, no. 4, pp. 47–61. (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., Балод А. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло-β-лактамазу NDM-1, выделены 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., Lubushkina M.I., Savochkina J.A., Makarova M.A., Suzhaeva L.V., Ostantkova J.V., Ivanova M.N., Pavelkovich A.M., 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, vol. 3, no. 1, pp. 29–36. doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-29-36 (In Russ.)]
3. Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В. Рост нечувствительности к карбапенемам и частоты продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в России в 2002–2012 гг. // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. 2014. Т. 13, № 2. С. 34–39. [Martynovich A.A., Edelstein M.V. Increase of carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rate in nosocomial *Acinetobacter* spp. in Russia in 2002–2012. *Vestnik Smolenskoi Gosudarstvennoi Meditsinskoi Akademii = Herald of the Smolensk State Academy*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 34–39. (In Russ.)]
4. Светличная Ю.С. Распространение карбапенем устойчивых штаммов *A. baumannii* в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // Медицинский альманах. 2015. Т. 5, № 40. С. 102–105. [Svetlichnaya Yu.S. Spread of carbapenem-resistant strains of *A. baumannii* in multipurpose day-and-night clinics of Saint Petersburg. *Meditsinskii al'manakh = Medical Almanac*, 2015, vol. 5, no. 40, pp. 102–105. (In Russ.)]
5. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т. 16, № 4. С. 254–265. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Sheck E.A., Dekhnic A.V., Kozlov R.S., «MARATHON» Study Group. Antimicrobial resis-

- tance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, vol. 16, no. 4, pp. 254–265. (In Russ.)
6. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т. 16, № 4. С. 266–272. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Sheck E.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., «MARATHON» Study Group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, vol. 16, no. 4, pp. 266–272. (In Russ.)]
  7. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. Т. 16, № 4. С. 273–279. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Sheck E.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., «MARATHON» Study Group. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, vol. 16, no. 4, pp. 273–279. (In Russ.)]
  8. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции // Медицинский журнал. 2012. Т. 2, № 40. С. 10–15. [Tapalski D.V., Osipov V.A., Zhavoronok S.V. Carbapenemases of gram-negative pathogens: spread and methods of detection. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2012, vol. 2, no. 40, pp. 10–15. (In Russ.)]
  9. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Yu.V., Shlyapnikov S.A., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2014, vol. 44, no. 2, pp. 152–155.
  10. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J., Schlyakhto E.V., Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, vol. 68, no. 5, pp. 1204–1206.
  11. Carrër A., Poirel L., Eraksoy H., Cagatay A.A., Badur S., Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 8, pp. 2950–2954. doi: 10.1128/AAC.01672-07
  12. Creighton J., Heffernan H., Howard J. Isolation of seven distinct carbapenemase-producing gram-negative organisms from a single patient. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 1, pp. 317–319. doi: 10.1093/jac/dkw378
  13. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., D'souza J.W., Tapalski D.V., Azizov I.S., Sukhorukova M.V., Pavlukov R.A., Kozlov R.S., Toleman M.A., Walsh T.R. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, no. 10, pp. 867–876. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70168-3
  14. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project. *Stockholm: ECDC 2013*. URL: <http://www.ecdc.europa.eu>
  15. Evans B.A., Amyes S.G. OXA  $\beta$ -lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, vol. 27, no. 2, pp. 241–263. doi: 10.1128/CMR.00117-13
  16. Fursova N.K., Astashkin E.I., Knyazeva A.I., Kartsev N.N., Leonova E.S., Ershova O.N., Alexandrova I.A., Kurdyumova N.V., Sazikina S.Yu., Volozhantsev N.V., Svetoch E.A., Dyatlov I.A. 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, vol. 14, pp. 46–53.
  17. Gutkind G., Di Conza J., Power P., Radice M.  $\beta$ -lactamase-mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. *Curr. Pharm. Des.*, 2013, vol. 19, no. 2, pp. 164–208.
  18. Lauretti L., Riccio M., Mazzariol A., Cornaglia G., Amicosante G., Fontana R., Rossolini G.M. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, vol. 43, no. 7, pp. 1584–1590.
  19. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012, vol. 18, pp. 268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
  20. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 15–21. doi: 10.1177/2049936115621709
  21. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med. Mal. Infect.*, 2014, vol. 44, no. 2, pp. 51–56. doi: 10.1016/j.medmal.2013.11.007
  22. Nordmann P., Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, pp. 821–830. doi: 10.1111/1469-0691.12719
  23. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 7, pp. 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121
  24. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2007, vol. 20, no. 3, pp. 440–458. doi: 10.1128/CMR.00001-07

25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. URL: <http://www.eucast.org>
26. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J., Domenech-Sanchez A., Biddle J.W., Steward C.D., Alberti S., Bush K., Tenover F.C. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, no. 4, pp. 1151–1161. doi: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001
27. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. 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, vol. 53, no. 12, pp. 5046–5054. doi: 10.1128/AAC.00774-09

---

**Авторы:**

**Полищук А.Г.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Якубович Е.И.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Полухина О.В.**, к.м.н., зав. бактериологической лабораторией ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Осовских В.В.**, к.м.н., руководитель группы анестезиологии и реаниматологии ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;  
**Евтушенко В.И.**, д.б.н., руководитель лаборатории генной инженерии ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Polischouk A.G.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Gene Engineering, Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Jakubovich E.I.**, PhD (Biology), Leading Researcher Laboratory of Gene Engineering, Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Poluhina O.V.**, PhD (Medicine), Head of Bacteriological Laboratory, Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Osovskich V.V.**, PhD (Medicine), Head of Anesthesiology and Rheumatology Group, Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Evtushenko V.I.**, PhD, MD (Biology), Head of Laboratory of Gene Engineering, Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 23.11.2016  
Принята к печати 16.01.2017

Received 23.11.2016  
Accepted 16.01.2017