

Характеристика энтеробактерий с множественной резистентностью, колонизирующих кишечный тракт у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца при поступлении в кардиохирургический стационар

А.Н. Шилова¹, В.Н. Ильина¹, А.И. Субботовская², В.С. Козырева¹,
О.В. Струнин¹, В.В. Ломиворотов¹

¹ ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина»
Минздрава России, Новосибирск, Россия

² АНО «Центр новых медицинских технологий», Новосибирск, Россия

Представлены данные, полученные в ходе изучения колонизации кишечного тракта энтеробактериями с *множественной лекарственной резистентностью* (МЛР) у детей при поступлении в кардиохирургический стационар. Обследованию подлежали дети со сложным *врожденным пороком сердца* (ВПС) в возрасте до 1 года, с предшествующей госпитализацией. Всего обследовано 126 детей. Колонизация кишечного тракта энтеробактериями с МЛР выявлена у 51 (40,5%) пациента. В 38,9% (49) методом «двойных дисков» выявлена продукция ESBL. С помощью ПЦР-диагностики у 93,0% штаммов с ESBL идентифицированы гены CTX-M-1(CTX-M-3)-родственных ферментов и в 6,8% — CTX-M-9(CTX-M-14)-родственных

ферментов. У 10 (7,9%) обследованных детей выявлена колонизация штаммами, нечувствительными к карбапенемам. Из них у 8 пациентов выделены гены β -лактамаз расширенного спектра CTX-M-1(CTX-M-3) и у 2 пациентов — гены карбапенемазо-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae* среди обследованных детей свидетельствует о необходимости строжайшего соблюдения мер инфекционного контроля и внедрения современных методов микробиологической диагностики.

Ключевые слова: энтеробактерии, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, колонизация, антибиотикорезистентность, ESBL, карбапенемазы.

Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* Colonizing Gastrointestinal Tract in Infants with Congenital Heart Disease on Admission to Cardiac Surgery Hospital

A.N. Shilova¹, V.N. Ilina¹, A.I. Subbotovskaya², V.S. Kozyreva¹, O.V. Strunin¹, V.V. Lomivorotov¹

¹ Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named after E.N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

² Center for New Medical Technologies, Novosibirsk, Russia

We studied 126 children, admitted to cardiac surgery hospital with colonization of the *gastrointestinal tract* (GIT) by multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Criterion for inclusion in the study were children with complex congenital heart disease before the age of 1 year, with a previous hospitalization. Study was performed from April to December in 2013. In 51 (40.5%) patients colonization of the GIT by MDR-*Enterobacteriaceae* was detected. In 49 (38.9%) cases we revealed ESBL-producing strains using double-disk method. ESBL-producing strains expressed gene of CTX-M-1-related enzymes in 93% and gene of

CTX-M-9-related enzymes in 6.8% cases. We revealed 10 cases of colonization GIT by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* which expressed gene CTX-M-1-related enzymes (8 strains) and gene OXA-48 (2 strains). Detection of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* was demonstrated the need of the strictest compliance with infection control measures and the introduction of modern methods of microbiological diagnosis.

Key words: *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, colonisation, antimicrobial resistance, ESBL, carbapenemases.

Введение

Энтеробактерии относятся к представителям нормальной микрофлоры кишечника человека и одновременно могут быть возбудителями тяжелых как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций. Представители семейства *Enterobacteriaceae*, колонизирующие кишечный тракт, являются носителями генов, как природной, так и приобретенной антибиотикорезистентности. В кишечном тракте гены резистентности могут передаваться от резистентных штаммов бактерий к чувствительным, т. е. кишечный тракт является важнейшим резервуаром резистентных бактерий [1, 2].

Антимикробная химиотерапия инфекций, вызванных штаммами с *множественной лекарственной резистентностью* (МЛР), представляет серьезную проблему [3, 4]. Основной путь распространения энтеробактерий с МЛР происходит через контаминированные руки от колонизированного или инфицированного пациента на предметы окружающей среды и вновь к пациентам. Такой путь передачи является особо актуальным в отделениях интенсивной терапии [5, 6].

Нами проведено исследование по изучению колонизации кишечного тракта у детей в возрасте до 1 года штаммами *Enterobacteriaceae* с МЛР при поступлении в стационар для хирургической коррекции *врожденных пороков сердца* (ВПС).

Материал и методы

Исследование проводилось с апреля 2013 г. по декабрь 2013 г. В исследование включены дети в воз-

расте от 1 дня до 1 года со сложным врожденным пороком сердца, поступившие в кардиохирургический стационар из других лечебно-профилактических учреждений (табл. 1). Анализу были подвергнуты МЛР штаммы энтеробактерий, выделенные при поступлении из ректального мазка. К МЛР штаммам были отнесены изоляты, резистентные к 1 и более антибиотикам, относящимся к 3 и более классам антимикробных препаратов [3].

Все дети при поступлении нуждались в лечении в условиях *отделения интенсивной терапии* (ОИТ). Материал забирали в день поступления в стационар сухим стерильным тампоном (Coran Italia S.p.A, Brescia, Italy) в соответствии с методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортировка биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Посев производили на хромогенные агары ESBL, CTX, KPC, BBL™CHROMagar™ (CHROMagar, Франция). Идентификацию проводили на автоматическом анализаторе Phoenix (Becton Dickinson, США).

Чувствительность энтеробактерий исследовали диско-диффузионным методом (диски БиоРад, США) на агаре Мюллера–Хинтон (БиоМерье, Франция) в соответствии с методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04) [7]. Тестированию подлежали антибиотики, относящиеся к различным классам (табл. 2). На основании полученных значений зон подавления роста выросшие микроорганизмы

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и исследованному материалу

Возраст	Количество исследованных мазков, абс. (%)
1 день — 1 месяц	88 (69,8)
1 месяц — 1 год	38 (30,2)
Всего	126 (100)

относили к категориям чувствительности — *чувствительный* (Ч) и *резистентный* (Р), в соответствии с критериями EUCAST v.4.0, за исключением цефоперазона/сульбактама [8]. Категорию чувствительности к цефоперазону/сульбактаму определяли на основании методических указаний МУК 4.2.1890-04 [7]. Активность карбапенемных антибиотиков (эртапенема, имипенема и меропенема) и тигециклина определяли с помощью изучения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) с использованием M.I.C. Evaluator™ strip (Oxoid, Великобритания). Интерпретацию полученных значений МПК и диаметра зон подавления роста проводили в соответствии с критериями EUCAST v.4.0. (см. табл. 2). При тестировании цефоперазона/сульбактама к чувствительным были отнесены

штаммы с зоной подавления роста ≥ 21 мм, к резистентным — ≤ 15 мм [7].

Для фенотипического выявления продукции ESBL использовали два метода. Первый метод основывался на наличии синергизма между дисками с цефотаксимом (30 мкг), цефтазидимом (30 мкг) и диском, содержащим комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (20/10 мкг); второй метод — на увеличении зоны задержки роста вокруг дисков, пропитанных цефотаксимом/клавуланатом (30/10 мкг) и цефтазидимом/клавуланатом (30/10 мкг), в сравнении с цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг) в отдельности на ≥ 5 мм [7, 8].

Для обнаружения карбапенемаз класса А (KPC) использовали Modified Hodge Test (МНТ) [9]. Выявление продукции карбапенемаз класса В (MBL) проводили с помощью комбинированных дисков: имипенем + этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) [10].

Контроль определения чувствительности проводили с использованием референтных штаммов Американской коллекции типовых культур *Escherichia coli* ATCC25922 и ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 [7, 9].

Таблица 2. Использованные пограничные диаметры зон подавления роста и МПК для интерпретации результатов определения чувствительности энтеробактерий и распределения их по категории чувствительности (EUCAST v.4.0.)

Антибиотики	МПК, мг/л		Содержание антибиотика в диске, мкг	Диаметры зон, мм	
	Ч \leq	Р \geq		Ч \geq	Р \leq
Пенициллины с ингибиторами β -лактамаз					
Амоксициллин/клавуланат	–	–	20–10	16	16
Пиперациллин/тазобактам	–	–	30–6	20	17
Цефалоспорины					
Цефотаксим	–	–	5	20	17
Цефепим	–	–	30	24	21
Цефтазидим	–	–	10	22	19
Карбапенемы					
Эртапенем	0,5	1	10	25	22
Имипенем	2	8	10	22	16
Меропенем	2	8	10	22	16
Фторхинолоны					
Ципрофлоксацин	–	–	5	22	19
Левифлоксацин	–	–	5	22	19
Аминогликозиды					
Амикацин	–	–	30	16	13
Гентамицин	–	–	10	17	14
Нетилмицин	–	–	10	15	12
Глицилциклины					
Тигециклин	1	2	–	–	–

Таблица 3. Распределение штаммов энтеробактерий по категории чувствительности к антибиотикам (в %)

Антибиотики	<i>E. coli</i> n=16		<i>K. pneumoniae</i> n=41		Все штаммы n=60	
	Ч	Р	Ч	Р	Ч	Р
Амоксициллин/клавуланат	75,0	25,0	68,2	31,8	66,6	33,4
Пиперациллин/тазобактам	50,0	50,0	21,9	78,1	31,6	68,4
Цефоперазон/сульбактам	75,0	25,0	63,4	36,6	63,3	36,7
Цефотаксим	12,5	87,5	14,6	85,4	13,3	86,7
Цефтазидим	75,0	25,0	56,1	43,9	61,6	38,4
Цефепим	50,0	50,0	46,3	53,7	50,0	50,0
Эртапенем	93,8	6,2	75,6	29,4	83,3	16,6
Имипенем	100	0	80,5	19,5	86,6	13,3
Меропенем	100	0	78,0	21,9	85,0	15,0
Ципрофлоксацин	25,0	75,0	41,4	58,6	36,6	63,4
Левифлоксацин	62,5	37,5	51,2	48,8	55,0	45,0
Амикацин	43,7	56,3	53,6	46,4	48,3	51,7
Гентамицин	18,7	81,3	14,6	8,4	15,0	85,0
Нетилмицин	50,0	50,0	63,4	36,6	63,3	36,7
Тигециклин	100	0	100	0	100	0

Выделение ДНК из штаммов энтеробактерий проводили согласно инструкции производителя к набору реагентов «ДНК-Сорб-АМ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Реакционная смесь для амплификации включала в себя смесь специфичных праймеров и набор реагентов «SsoFast EvaGreen» (Био-Рад, США). Амплификацию проводили с использованием термоциклера CFX96 (Био-Рад, США) по следующему протоколу: 1 цикл – 95,0 °С 3 мин; 40 циклов – 95,0 °С по 15 с; 58,0 °С по 20 с; 72,0 °С по 15 с; кривая плавления – от 77,0 °С до 96,0 °С с инкрементом 0,5 °С. По образованию продукта амплификации делали заключение о наличии или отсутствии гена СТХ-М. После этого проводился анализ кривых плавления положительных образцов. Заключение о групповой принадлежности гена СТХ-М делали по температуре плавления продуктов амплификации: $t_{пл} = 83,0$ °С – СТХ-М-1, $t_{пл} = 84,5$ °С – СТХ-М-2, $t_{пл} = 89,0$ °С – СТХ-М-8, $t_{пл} = 90,5$ °С – СТХ-М-9.

Выявление генов OXA-48 проводили методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с использованием набора реагентов «АмпЛиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия).

Результаты

За исследуемый период обследовано 126 детей. У 51 (40,5%) ребенка зарегистрирована колонизация кишечника штаммами энтеробактерий с МЛР. Всего изучено 60 штаммов, которые представлены 4 видами: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. aerogenes* и *S. marcescens*.

Доля *K. pneumoniae* составила 68,3% (41 штамм), *E. coli* – 26,6% (16 штаммов). *Enterobacter aerogenes* и *Serratia marcescens* идентифицированы в единичных случаях (1 и 2 соответственно). У 9 (17,6%) пациентов одновременно выделены МЛР штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli*. Чувствительность энтеробактерий к антимикробным препаратам характеризовалась высокой частотой резистентных штаммов (табл. 3).

Высокий процент чувствительных штаммов энтеробактерий отмечен только к карбапенемам. Чувствительность к препаратам этой группы варьировала от 75,6 до 100%. Выше чувствительность к имипенему и меропенему наблюдалась у *E. coli*. К ним все исследуемые штаммы *E. coli* были чувствительны.

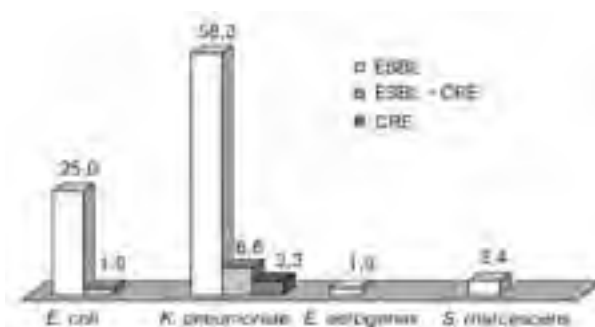


Рис. 1. Распространенность среди энтеробактерий (n=60) МЛР штаммов, продуцирующих ESBL, и штаммов, резистентных к карбапенемам (в %).

Таблица 4. Распределение штаммов энтеробактерий, нечувствительных к имипенему, меропенему и эртапенему (по данным МПК)

Антибиотики	Значение МПК, мг/л					
	1	2	4	8	16	≥32
<i>Escherichia coli</i> , n=1						
Эртапенем	–	–	–	–	–	1
Имипенем	–	1	–	–	–	–
Меропенем	–	–	1	–	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n=9						
Эртапенем	–	1	2	–	1	5
Имипенем	–	–	1	4	2	2
Меропенем	–	–	–	4	–	5

У 58 (96,6%) штаммов с МЛР методом «двойных дисков» выявлена продукция β -лактамаз расширенного спектра (ESBL). Доля *K. pneumoniae* с ESBL составила 58,3%, *E. coli* с ESBL – 25,0% (рис. 1). При этом 7 штаммов *K. pneumoniae* и 1 штамм *E. coli*, продуцирующие ESBL, были не чувствительны к карбапенемам (13,3%). У 2 штаммов *K. pneumoniae* (3,3%), нечувствительных к карбапенемам (CRE), микробиологическим методом механизм резистентности установить не удалось (см. рис. 1).

МПК эртапенема, соответствующая категории «резистентный», зарегистрирована у 9 штаммов *K. pneumoniae* и у 1 штамма *E. coli*, имипенема и меропенема – у 8 и 9 штаммов *K. pneumoniae* соответственно (табл. 4).

МПК эртапенема у резистентных к нему штаммов энтеробактерий находилась в пределах от 1 до 32 мг/л, меропенема и имипенема – 8–32 мг/л. Все 9 штаммов *K. pneumoniae*, резистентные к эртапенему, одновременно были резистентны к меропенему и 8 – к имипенему. Штамм *E. coli* был резистентен только к эртапенему (см. табл. 4).

У всех штаммов энтеробактерий с выявленной продукцией ESBL микробиологическими метода-

ми были выделены гены СТХ-М-родственных ферментов. У 2 штаммов *K. pneumoniae* микробиологическими методами β -лактамазы ESBL, КРС и MBL не выявлены. Методом ПЦР идентифицирован ген карбапенемаз ОХА-48.

Идентифицированные СТХ-М β -лактамазы относились к двум генетически родственным группам: СТХ-М-1(СТХ-М-3) и СТХ-М-9 (СТХ-М-14). Среди них лидирующими были гены СТХ-М-1(СТХ-М-3) родственных ферментов, их доля в сумме составила 93,0%, в то время как доля СТХ-М-9 (СТХ-М-14) родственных ферментов соответствовала 6,8% (рис. 2).

Обсуждение результатов

Среди детей, оперированных по поводу ВПС, частота инфекционных осложнений, по данным различных авторов, варьирует от 2,0 до 49,0%. Наиболее часто они возникают у детей до 1 года [11–14]. Среди возбудителей нозокомиальных инфекций энтеробактерии занимают одно из лидирующих мест. Терапия инфекций, вызванных энтеробактериями, представляет серьезную проблему в антимикробной химиотерапии, которая связана с распространением штаммов с множественной резистентностью. Одной из причин МЛР у представителей семейства *Enterobacteriaceae* является продукция β -лактамаз расширенного спектра [15–17]. Многочисленные исследования показывают, что инфекции, обусловленные продуцентами ESBL, увеличивают продолжительность пребывания как в отделении интенсивной терапии, так и в стационаре в целом, а также частоту летальных исходов [17–19]. Нередко инфекции развиваются у пациентов, имеющих колонизацию кишечного тракта резистентными штаммами [19–21].

В нашем исследовании колонизация кишечного тракта энтеробактериями с ESBL выявлена у 49 пациентов, что составило около 40%.

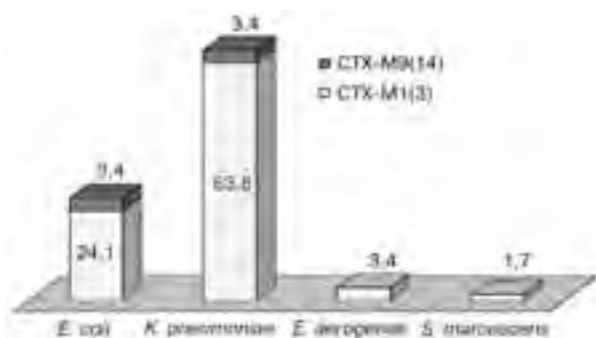


Рис. 2. Распространение генов ферментов СТХ-М типа среди изученных штаммов энтеробактерий, продуцирующих ESBL (в %).

Доминирующими представителями были *K. pneumoniae* (68,3% – 41 штамм) и *E. coli* (26,6% – 16 штаммов). У 9 (7,1%) детей из ректальных мазков были выделены одновременно *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующие ESBL. У всех штаммов с ESBL идентифицированы СТХ-М β -лактамазы, относящиеся к двум генетически родственным группам: СТХ-М-1(СТХ-М-3) и СТХ-М-9 (СТХ-М-14). Среди них лидирующими были гены СТХ-М-1(СТХ-М-3) родственных ферментов, их доля составила 93,0%.

Энтеробактерии, продуцирующие ESBL, часто бывают резистентны к большинству антимикробных препаратов, относящихся к различным классам. Нередко чувствительность сохраняется только к карбапенемам [24, 25].

В нашем исследовании низкая чувствительность энтеробактерий с ESBL выявлена практически ко всем антибиотикам (к ципрофлоксацину чувствительность составила 36,6%, к амикацину – 48,3%, к цефоперазону/сульбактаму – 63,3%, к пиперациллину/тазобактаму – 31,6%). Наибольшая чувствительность отмечена к имипенему (86,6%), меропенему (85,0%) и эртапенему (83,3%). Нечувствительные к карбапенемам штаммы выявлены у 10 (7,9%) пациентов и представлены в одном случае *E. coli* и в 9 – *K. pneumoniae*. У 8 (6,3%) карбапенеморезистентных штаммов методом «двойных дисков» выявлена продукция ESBL. С помощью ПЦР-диагностики идентифицированы гены СТХ-М-1(СТХ-М-3)-родственных ферментов. У 2 карбапенем-нечувствительных изолятов *K. pneumoniae* микробиологическим методом механизм резистентности установлен не был, но выделен ген карбапенемазы OXA-48.

Резистентность к карбапенемам у продуцентов ESBL описана рядом исследователей и может быть связана с комбинацией продукции ESBL и снижением проницаемости внешней мембраны [26]. Ген карбапенемазы OXA-48 впервые был идентифицирован у *K. pneumoniae* в 2001 году в Турции. Изолят, продуцирующий карбапенемазу OXA-48, обладал высоким уровнем резистентности ко всем β -лактамам, включая цефалоспорины широкого

спектра, цефамицины, монобактамы и карбапенемы. В настоящее время OXA-48 является самым распространенным типом карбапенемаз в Европе [28]. В России в 2010–2013 гг. ген OXA-48 – у *Enterobacteriaceae* зарегистрирован в 8 клиниках 7 городов [28].

По данным зарубежных авторов, частота летальных исходов от инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями, достигает 55–61,1% [27, 29]. В Российском онкологическом научном центре среди больных с бактериемией, вызванной карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу OXA-48, летальный исход составил 66,6% (4 случая из 6) [30]. Неудачи терапии обусловлены сложностью выбора антибиотика вследствие того, что штаммы энтеробактерий с геном bla_{OXA-48} обладают ко-резистентностью к фторхинолонам, аминогликозидам и ко-тримоксазолу, нередко сохраняя чувствительность только к тигециклину и полимиксинам [29, 31]. В нашем исследовании два штамма *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазу OXA-48, были нечувствительны ко всем тестированным антибиотикам, за исключением тигециклина.

В заключение следует подчеркнуть, что, несмотря на значительные успехи в кардиохирургии, инфекционные осложнения остаются одной из главных причин, ухудшающих прогноз при оказании высокотехнологичной медицинской помощи детям раннего возраста с ВПС. Распространение штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы в ОИТ для детей, после хирургической операции может привести к возникновению инфекций, обусловленных такими штаммами. Учитывая тот факт, что штаммы *K. pneumoniae* с генами bla_{OXA-48}, выделенные в ходе исследования, обладают ассоциированной резистентностью к антибиотикам большинства тестированных классов, за исключением тигециклина, может сложиться крайне тяжелая ситуация. В связи с этим внедрение современных микробиологических методов диагностики и строгое соблюдение мер инфекционного контроля являются самым эффективным путём сдерживания распространения таких штаммов.

Литература

1. Valverde A., Grill F., Coque T. M., et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum- β -lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol* 2008; 46(8):2796-9.
2. Han J. H., Nachamkin I., Zaoutis T. E., et al. Risk factors for gastrointestinal tract colonization with extended-

- spectrum β -lactamase (ESBL)- producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(12):1242-5.
3. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., 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.

4. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDC/CSR/DRS/2001.2. Женева, ВОЗ, 2001. Available from: URL: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf
5. Saidel-Odes L., Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Infect Drug Resist 2013; 7:9-14.
6. Harris A. D., Perencevich E. N., Johnson J. K., et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. Clin Infect Dis 2007; 45(10):1347-50.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6(4):307-59.
8. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0.2014;1-79.
9. CLSI Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Third informational supplement M100-23. 2013;33(1):199
10. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0.2013;1-40.
11. Hasija S., Makhija N., Kiran U., Kumar S. Choudhary Nosocomial infections in infants and children after cardiac surgery. Ind J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 24:233-9.
12. Barker G. M., O'Brien S. M., Welke K. F., et al. Major infection after pediatric cardiac surgery: a risk estimation model. Ann Thorac Surg. 2010;89(3): 843-50.
13. Costello J. M., Graham D. A., Morrow D. F., et al. Risk factors for surgical site infection after cardiac surgery in children. Ann Thorac Surg 2010; 89(6):1833-41.
14. Siddiqui N. U., Mir F., Shakil O., Amanullah M., Haque A. Health-care associated infections in children after cardiac surgery in a pediatric cardiac intensive care unit (PICU). J Infect Dev Ctries 2011; 5(10):748-50.
15. Страчунский Л. С. β -лактамазы расширенного спектра - быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7(1):92-6.
16. Эйдельштейн М. В., Страчунский Л. С., Агапова Е. Д. и соавт. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7(4):323-36.
17. Sydnor E. R., Perl T. M. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. Clinical Microbiol Rev 2011; 24(1):141-73.
18. Report 2013. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013 U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>
19. Dedeić-Ljubović A., Hukić M. Occurrence of colonization and infection with multidrug-resistant organisms in a neonatal intensive care unit. Med Glas 2012; 9(2):304-10.
20. Birgand G., Armand-Lefevre L., Lolom I., et al. Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge. Am J Infect Control 2013; 41(5):443-7.
21. Reddy P., Malczynski M., Obias A., et al. Screening for extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. Clin Infect Dis 2007; 45(7):846-52.
22. Paterson D. L., Bonomo R. A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4):657-86.
23. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., О. И. Кречикова О. И. и соавт. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008; 10(2):163-79.
24. Ильина В. Н., Субботовская А. И., Козырева В. С., Сергеевичев Д. С., Шилова А. Н. Чувствительность энтеробактерий, выделенных в кардиохирургическом стационаре, к антимикробным препаратам. Патология кровообращения и кардиохирургия 2013; 3:41-45.
25. Jacoby G. A., Mills D. M., Chow N. Role of β -lactamases and porins in resistance to ertapenem and other β -lactams in *Klebsiellae pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(8):3203-6.
26. Patel G., Huprikar S., Factor S. H., Jenkins S. G., Calfee D. P. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(12):1099-106.
27. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother 2012; 67(7):1597-606.
28. Sukhorukova M., Savochkina J., Alexandrova I., et al. First outbreak of carbapenem resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Russia. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, London, UK, 2012. Abstract R2508.
29. Ben-David D., Maor Y., Keller N. et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(6):620-6.
30. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Дмитриева Н. Д. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентный (MDR) штаммами *K. pneumoniae*. Сибирский онкологический журнал 2014; 2(62):5-8.
31. Kalpoe J. S., Naiemi N., Poirel L., Nordmann P. Detection of an Ambler class D OXA-48-type β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* strain in The Netherlands. J Med Microbiol 2011; 60:677-8.