



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iaacmac.ru

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

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели
При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М., Проценко Д.Н.
- 124** [Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху](#)
- Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.
- Рабочая группа: Барашко О.Д. (Смоленск), Кречикова О.И. (Смоленск), Тарыкина Е.В. (Москва), Кулешов В.Г. (Москва), Эм Ю.С. (Москва), Иванова К.С. (Москва), Тигунцева О.Д. (Иркутск), Волосовцова Е.С. (Москва), Мелкумян Д.С. (Москва), Кукава В.Г. (Москва)
- 141** [Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования](#)
- Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шпилевая М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.
- 148** [Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации](#)
- Шпынов С.Н., Тартаковский И.С., Рудаков Н.В.
- 161** [Современное представление о таксономии и классификации представителей порядка Legionellales \(*Legionellaceae*, *Coxiellaceae*\) отдела Pseudomonadota](#)

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А., Козлов Р.С.
- 171** [Пиперациллин-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ](#)

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Микотина А.В., Дехнич А.В., Трушин И.В., Козлов Р.С., Валиуллина И.Р., Лазарева А.В., Морозова О.А., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н.
- 188** [Чувствительность *Moraxella catarrhalis* к антимикробным препаратам в России: результаты многоцентрового исследования «ПЕГАС 2010–2021»](#)
- Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.
- 194** [Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.](#)
- Авчинникова Д.А., Эйдельштейн И.А., Покусаева В.Н., Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Маджарова О.А., Лапука М.О., Романов А.В.
- 201** [Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси](#)

Описание клинических случаев

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Шишкина Н.М., Филиппова С.Г.
- 208** [Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая](#)

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Азизова Г.Ф., Данилова М.С., Цыганкова О.В., Батищева Г.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Компаниец О.Г., Максимов М.Л.
- 215** [Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии \(итоги проекта KANT-IV\)](#)
- Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б.
- 229** [Гемоперитонеум при Конго-крымской геморрагической лихорадке у детей](#)
- Отамуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.
- 236** [Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам](#)

Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху

Белоцерковский Б.З.^{1,2}, Круглов А.Н.², Ни О.Г.², Матяш М.И.², Костин Д.М.², Шифман Е.М.^{1,3}, Проценко Д.Н.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Контактный адрес:
Борис Зиновьевич Белоцерковский
Эл. почта: belotserkovskii@mail.ru

Ключевые слова: антибиотико-резистентность, карбапенемазы, Enterobacterales, цефтазидим-авибактам.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Определить этиологическую структуру инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля, выявить наиболее распространенные механизмы антибиотикорезистентности ведущих возбудителей и сформулировать рекомендации по оптимизации антимикробной терапии в ОРИТ на современном этапе.

Материалы и методы. Проспективное наблюдательное исследование выполнено в ОРИТ для хирургических больных ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ с сентября 2022 г. по февраль 2024 г. Объектом наблюдения были 2120 пациентов, находившихся на лечении в отделении. Микробиологическое исследование биологических жидкостей пациентов проводили в соответствии с утвержденными методическими указаниями. Результаты определения чувствительности выделенных возбудителей интерпретировали на основании критериев EUCAST v14.0. Использовали автоматические бактериологические анализаторы, время-пролетную масс-спектрометрию для идентификации возбудителей, метод амплификации нуклеиновых кислот и иммунохроматографический метод для определения продукции карбапенемаз. Для определения этиологической структуры инфекций у госпитализированных пациентов учитывали только клинические изоляты, придерживаясь принципа «один пациент – один микроб».

Результаты. Выделено 1213 бактериальных и 53 грибковых возбудителя от 394 пациентов. Ведущими возбудителями были *Klebsiella pneumoniae* (18,5%), *Acinetobacter baumannii* (13,4%) и *Pseudomonas aeruginosa* (9,5%). Резистентность *K. pneumoniae* к меропенему составила 83,0%, *A. baumannii* – 97,4%, *P. aeruginosa* – 81,5%. Наибольшую активность *in vitro* в отношении энтеробактерий проявил цефтазидим-авибактам (79,2% чувствительных изолятов), а в отношении *A. baumannii* и *P. aeruginosa* – колистин (98,6% и 90,6% чувствительных изолятов соответственно). Расшифрованы генетические механизмы устойчивости к карбапенемам у Enterobacterales: выявлена продукция карбапенемаз NDM (26,3%), OXA-48 (29,6%) и KPC (44,1%).

Выводы. Преобладающими возбудителями инфекций у пациентов хирургического ОРИТ являются грамотрицательные бактерии с высоким уровнем антибиотикорезистентности, включая устойчивые к карбапенемам Enterobacterales, резистентность которых обусловлена продукцией карбапенемаз различных молекулярных классов, причем отмечен рост распространенности ранее нетипичной для Российской Федерации сериновой карбапенемазы KPC. В настоящее время при инфекциях, вызванных продуцирующими сериновые карбапенемазы Enterobacterales, можно рекомендовать цефтазидим-авибактам, а в случае выработки энтеробактериями металло-бета-лактамаз – комбинацию цефтазидима-авибактама с азтреонамом. При инфицировании *A. baumannii* и *P. aeruginosa* показаны схемы с включением полимиксинов.

Original Article

Etiological structure of infections in patients of the surgical intensive care unit in the post-covid era

Belotserkovskiy B.Z.^{1,2}, Kruglov A.N.², Ni O.G.², Matyash M.I.², Kostin D.M.², Shifman E.M.^{1,3}, Protsenko D.N.^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Moscow City Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

Contacts:

Boris Z. Belotserkovskiy
E-mail: belotserkovskii@mail.ru

Key words: antimicrobial resistance, carbapenemases, Enterobacterales, ceftazidime-avibactam.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To determine etiological structure of infections in the surgical intensive care unit (ICU), identify the most common mechanisms of antibiotic resistance of leading pathogens, and develop recommendations for optimizing antimicrobial therapy in the ICU at the present stage.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted in the surgical ICU of the Moscow City Clinical Center "Kommunarka" from September 2022 to February 2024. The subjects of observation were 2120 patients treated in the unit. Microbiological examination of patients' biological fluids was carried out in accordance with approved methodological guidelines. The results of determining the susceptibility of isolated pathogens were interpreted based on the EUCAST v14.0 criteria. Automatic bacteriological analyzers, MALDI-TOF mass spectrometry for pathogen identification, PCR and immunochromatographic methods for determining resistance mechanisms were used. To determine the etiological structure of infections in hospitalized patients, only original isolates were considered, following the principle of "one patient – one microbe."

Results. A total of 1213 bacterial and 53 fungal pathogens were isolated from 394 patients. The leading pathogens were *Klebsiella pneumoniae* (18.5%), *Acinetobacter baumannii* (13.4%), and *Pseudomonas aeruginosa* (9.5%). Resistance to meropenem was 83.0% for *K. pneumoniae*, 97.4% for *A. baumannii*, and 81.5% for *P. aeruginosa*. The highest *in vitro* activity against Enterobacterales was exhibited by ceftazidime-avibactam (79.2% of susceptible isolates), while against *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, it was colistin (98.6% and 90.6% of susceptible isolates, respectively). The genetic mechanisms of carbapenem resistance in Enterobacterales were identified: production of NDM (26.3%), OXA-48 (29.6%), and KPC (44.1%) carbapenemases.

Conclusions. The predominant pathogens of infections in surgical ICU patients are gram-negative bacteria with a high level of antibiotic resistance, including carbapenem-resistant Enterobacterales, whose resistance is due to the production of carbapenemases of various molecular classes. An increase in the prevalence of the serine carbapenemase KPC, previously atypical for the Russian Federation, has been noted. Currently, for infections caused by Enterobacterales producing serine carbapenemases, ceftazidime-avibactam can be recommended, and in the case of metallo-beta-lactamase production by Enterobacterales, a combination of ceftazidime-avibactam with aztreonam. For infections caused by *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, regimens including polymyxins are indicated.

Введение

Результат лечения хирургических пациентов с инфекциями во многом зависит от их своевременной диагностики и адекватности антимикробной терапии. В XXI в. существенно возросла устойчивость нозокомальных возбудителей к антибактериальным препаратам. Серьезной проблемой стал выход антибиотикорезистентности за пределы стационаров – у значительной части пациентов с внебольничными инфекциями возбудители демонстрируют устойчивость к антимикробным средствам «первого ряда» [1, 2]. Ситуация усугубилась на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции, которая сопровождалась широким и зачастую неоправданным применением антибиотиков [3, 4]. Проблема массового избыточного назначения антимикробных препаратов госпитализированным пациентам с COVID-19 находится сейчас в центре внимания Всемирной организации здравоохранения [5]. Наиболее остро проблема антибиотикорезистентности стоит в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где сосредоточены самые тяжелые пациенты с иммунодефицитом и многочисленными сопутствующими заболеваниями, используются инвазивные приспособления для мониторинга и лечения, существует высокий риск перекрестного инфицирования, широко применяются антибиотики различных классов [6]. Все это делает выбор эмпирической антимикробной терапии в ОРИТ весьма затруднительным.

Целью настоящей работы было определить этиологическую структуру инфекций в ОРИТ хирургического профиля в «постковидную» эпоху, выявить наиболее распространенные механизмы антибиотикорезистентности ведущих возбудителей и сформулировать рекомендации по оптимизации антимикробной терапии в ОРИТ на современном этапе.

Материалы и методы

Настоящее проспективное наблюдательное исследование выполнено в ОРИТ №5 для хирургических больных ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ с сентября 2022 г. по февраль 2024 г. За указанный период на лечении в отделении находились 2120 пациентов. Нозологическая характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

В соответствии со специализацией отделения практически у половины вошедших в исследование пациентов имелись опухоли солидных органов брюшной и грудной полостей. Второе место в нозологической структуре заняли нейрохирургические пациенты с травматическими и нетравматическими поражениями центральной нервной системы (в общей сложности 17,5%). На третьем месте по распространенности были заболевания сердца (в основном, ишемическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца) и

Таблица 1. Нозологическая характеристика пациентов

Группы заболеваний	Число пациентов	
	n	%
Опухоли солидных органов	1056	49,8
Заболевания сердца и сосудов	320	15,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта	216	10,2
Нетравматические поражения центральной нервной системы	206	9,7
Черепно-мозговая травма	165	7,8
Скелетная травма	157	7,4
ВСЕГО:	2120	100,0

Таблица 2. Клинические варианты протекания инфекционного процесса

Клинический вариант	Число пациентов	
	N	%
Инфекции без сепсиса	177	23,0
Сепсис	183	23,8
Септический шок	410	53,2
ВСЕГО:	770	100,0

сосудов (атеросклеротические поражения аорты и крупных сосудов, венозные тромбозы и тромбоземболия легочной артерии).

Инфекционные процессы различной локализации и степени тяжести имели место у 770 (36,3%) пациентов, из них инфекции дыхательных путей были выявлены у 67,5%, брюшной полости – у 36,1%, мягких тканей – у 22,2%, мочевыводящих путей – у 12,3%, других локализаций – у 8,3%. У большинства пациентов с инфекциями мы наблюдали политопное инфицирование, поэтому сумма процентных соотношений превышает 100. В Таблице 2 представлено распределение пациентов по вариантам протекания инфекционных процессов.

Примечательно, что у большей части пациентов с инфекцией было отмечено развитие септического шока. Летальность пациентов ОРИТ №5 за период исследования составила 19,4%, причем летальность пациентов с инфекциями более чем в 10 раз превысила этот показатель у пациентов без инфекционных процессов (47,2% и 3,6% соответственно).

Для микробиологического исследования получали как минимум два образца крови из периферической вены, а также биоматериал из предполагаемого локуса инфекции. Взятие, хранение и транспортирование сред для микробиологического исследования выполняли в соответствии с Методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериала в микробиологические лаборатории» [7]. Использовали по два коммерческих флакона, содержащих питательную среду с индикатором роста, на один образец крови.

Использовали один флакон для аэробов и факультативных анаэробов, второй флакон для облигатных анаэробов. Пробы крови инкубировали при 36°C в автоматических бактериологических анализаторах гемокультур BACT/ALERT 3D 240 (bioMerieux, Франция), BACTEC FX TOP (Becton Dickinson, США), Unona Labstar 100 (Scencer, Китай). При получении сигнала о наличии роста производили высев на плотные питательные среды (кровяной агар, Уриселект агар, маннит-солевой агар, агар Сабуро, шоколадный агар, агар Шедлера), которые дополнительно инкубировали при 36°C в течение 18–48 ч. Кроме того, положительные гемокультуры подвергали бактериоскопическому исследованию с целью выявления наличия возбудителя и его грампринадлежности. Обнаружение коагулазонегативных стафилококков (КНС) в крови считали диагностически значимым в случае выделения того же возбудителя в обоих флаконах, при повторном взятии крови, при совпадении вида возбудителя из гемокультуры с выделенным из других пораженных биотопов [8]. Заключение об отсутствии бактериального роста в крови выдавали через пять суток инкубации.

С целью выявления возбудителей инфекции нижних дыхательных путей проводили микробиологическое исследование мокроты, трахеобронхиального аспирата и жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже. Бактериологическое исследование мокроты проводили микроскопией окрашенного по Граму препарата. Показателем пригодности образца для культурального исследования считали обнаружение в одном поле зрения при малом увеличении менее 10 эпителиоцитов и более 25 полиморфноядерных нейтрофилов. Выполняли посев респираторных образцов на кровяной агар, Уриселект агар (Condalab, Испания), маннит-солевой агар, агар Сабуро, шоколадный агар с последующей инкубацией в течение не менее 48 ч. Диагностически значимым считали микробный рост в титре 10^5 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) для мокроты и трахеобронхиального аспирата и 10^4 КОЕ/мл для бронхоальвеолярного лаважа. Выделенные из секрета дыхательных путей энтерококки, кандиды, КНС, нейссерии, зеленящие стрептококки (кроме *Streptococcus pneumoniae*) не рассматривали в качестве возбудителей пневмонии и трахеобронхита [9].

Раневое отделяемое получали с помощью транспортной системы Amies, состоящей из вязкого тампона и пластиковой пробирки с угольным гелевым консервантом. В микробиологической лаборатории производили посев тампона на чашки Петри с плотными питательными средами (кровяной агар, Уриселект агар (Condalab, Испания), маннит-солевой агар, агар Сабуро, шоколадный агар, агар Шедлера) и в тиогликолевый бульон, которые инкубировали в течение не менее 48 ч.

Взятие образцов мочи для микробиологического исследования производили с помощью вновь установленного уретрального катетера после предварительной гигиенической обработки наружных половых органов. В лаборатории производили посев мочи по-

луколичественным методом Гоулда на кровяной агар и Уриселект агар (Condalab, Испания). В соответствии с Клиническими рекомендациями по бактериологическому анализу мочи 2014 г. [10], диагностическим титром считали 10^4 . Выделение грибов рода *Candida* из мочи при отсутствии их в пробах, взятых из других экотопов, рассматривали как контаминацию/колонизацию.

Пробы ликвора, желчи и выпотных жидкостей для микробиологического исследования получали в процессе выполненной в асептических условиях пункции в чистую сухую стерильную пробирку.

Видовую идентификацию возбудителей производили с помощью автоматического масс-спектрального анализатора микроорганизмов MALDI Biotyper (Microflex LT/SH, Bruker, Германия). Антибиотикочувствительность возбудителей определяли диско-диффузионным методом и автоматизированным методом серийных разведений (break-point) на автоматическом бактериологическом анализаторе Vitek 2 XL (bioMérieux, Франция). Результаты определения чувствительности выделенных возбудителей интерпретировали на основании актуальной версии критериев EUCAST v14.0. Ограничением нашего исследования является различие в наборах антибиотиков, к которым определяли чувствительность в различные временные периоды.

С целью расшифровки генетических механизмов резистентности энтеробактерий и псевдомонад к карбапенемам использовали два способа: полимеразную цепную реакцию на аппарате картриджного типа для экспресс-диагностики нативного материала GeneXpert DX (Cepheid, США) и иммунохроматографический экспресс-тест для выявления карбапенемаз KPC, OXA, VIM, IMP и NDM CARBA-5 (NY Biotech ZA, Франция). Последний метод валидирован только для чистых культур.

Нам удалось определить этиологию инфекций у 394 госпитализированных пациентов, выявить генетические механизмы резистентности 99 возбудителей.

Для определения этиологической структуры инфекций у госпитализированных пациентов учитывали только оригинальные изоляты, придерживаясь принципа «один пациент – один микроб».

Результаты

За период исследования мы выделили 1213 оригинальных этиологически значимых бактериальных и 53 грибковых возбудителя от 394 пациентов ОРИТ №5 (Таблицы 3 и 4). К грамположительным относились 313 (25,8%), к грамотрицательным – 900 (74,2%) бактериальных изолятов. *Candida albicans* выделили от 28 пациентов, 19 грибковых изолятов относились к другим видам рода *Candida*. Плесневой гриб *Aspergillus fumigatus* был обнаружен в единственном случае.

Проведенное нами исследование подтвердило явное преобладание грамотрицательной флоры в этиологической структуре инфекций у пациентов ОРИТ хирургического профиля. Наиболее часто мы выделяли представителей порядка Enterobacterales (47,9%), причем ведущим

Таблица 3. Структура возбудителей бактериальных инфекций

Возбудитель	Количество изолятов	
	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	87	7,2
Коагулазонегативные стафилококки	34	2,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	79	6,5
<i>Enterococcus faecium</i>	53	4,4
<i>Corynebacterium striatum</i>	46	3,8
Другие грамположительные бактерии	14	1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	224	18,5
<i>Escherichia coli</i>	151	12,4
<i>Proteus</i> spp.	73	6,0
<i>Providencia stuartii</i>	34	2,8
Другие Enterobacterales	100	8,2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	162	13,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	115	9,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	0,9
Другие грамотрицательные бактерии	30	2,5
ИТОГО	1213	100,0

Таблица 4. Структура возбудителей грибковых инфекций

Возбудитель	Количество изолятов	
	n	%
<i>Candida albicans</i>	28	52,8
<i>Candida glabrata</i>	9	17,0
<i>Candida auris</i>	4	7,5
<i>Pichia kudriavzevii</i> (ранее – <i>Candida krusei</i>)	5	9,4
<i>Candida dubliniensis</i>	2	3,8
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	2	3,8
<i>Candida tropicalis</i>	1	1,9
<i>Candida lusitanae</i>	1	1,9
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1,9
ИТОГО	53	100,0

возбудителем явилась *Klebsiella pneumoniae* (18,5%). Вторыми по встречаемости были неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (23,8%). Доля *Acinetobacter baumannii* составила 13,4%, *Pseudomonas aeruginosa* – 9,5%. На долю *S. maltophilia* пришлось 0,9% в микробном спектре. Этот микроорганизм выделяли исключительно у пациентов с большой продолжительностью стационарного лечения.

Сведения о чувствительности выделенных грамотрицательных бактерий к бета-лактамам суммированы в Таблице 5, к не-бета-лактамам антибиотикам – в Таблице 6.

Таблица 5. Чувствительность грамотрицательных возбудителей к бета-лактамым антибиотикам

		Все Enterobacterales	Отдельно <i>K. pneumoniae</i>	Отдельно <i>P. stuartii</i>	Прочие Enterobacterales	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Амоксициллин- клавуланат	S	14,2	4,1	0	26,5		
	I	0	0	0	0		
	R	85,8	95,9	100	73,5		
Пиперациллин- тазобактам	S	35,1	6	0	70,8		1
	I	0	0	0	0		13,7
	R	64,9	94	100	29,2		85,3
Цефотаксим	S	27,6	7,8	6,3	53,7		
	I	0	0	0	0,6		
	R	72,1	92,2	93,7	45,7		
Цефтазидим	S	28,9	8	7,5	56		0
	I	2,6	0,2	1,3	5,6		21
	R	68,5	91,8	91,2	38,4		79
Цефтазидим- авибактам	S	79,2	72,3	11,1	95,1		25,2
	I	0	0	0	0		0
	R	20,8	27,7	88,9	4,9		74,8
Цефепим	S	33,4	9,6	10	65,8		0
	I	3,2	1,8	2	5		21,9
	R	63,4	88,6	88	29,2		78,1
Эртапенем	S	45,2	9,7	10,1	91,9		
	I	0,2	0	1,3	0,2		
	R	54,6	90,3	88,6	7,9		
Меропенем	S	45,2	13,1	14	94,4	2	14,8
	I	2,7	3,9	2	1,2	0,6	3,7
	R	52,1	83	84	4,4	97,4	81,5

Таблица 6. Чувствительность грамотрицательных возбудителей к не-бета-лактамым препаратам

		Все Enterobacterales	Отдельно <i>K. pneumoniae</i>	Отдельно <i>P. stuartii</i>	Прочие Enterobacterales	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Амикацин	S	59,8	47	31,2	78,6	7	38,6
	I	0	0,1	0	0	0	0
	R	40,2	52,9	68,8	21,4	93	61,4
Гентамицин	S	53,2	48,7	0	70,8	33,8	
	I	0	0	0	0	0	
	R	46,8	51,3	100	29,2	66,2	
Ципрофлоксацин	S	24,8	8,6	2,2	51,4	0,3	0
	I	1,3	0	0	3,2	1,8	24,2
	R	73,9	91,4	97,8	45,4	97,9	75,8
Колистин	S	64,1	71,8		67,2	98,6	90,6
	I	0	0		0	0	0
	R	35,9	28,2		32,8	1,4	9,4
Тигециклин*	S	97,4			97,4		
	I	0			0		
	R	2,6			2,6		
Фосфомицин	S	22,6	17,3		41		
	I	0	0		0		
	R	77,4	82,7	100	59		
Триметоприм- сульфаметоксазол	S	55,2	47,5	79,3	60,5	39,8	
	I	0	0,7	0	0	0,3	
	R	44,8	51,8	20,3	39,5	59,9	

* Чувствительность к тигециклину определяли только для *E. coli*.

Чувствительность энтеробактерий к цефалоспорином III-IV поколений не превысила 35%, что свидетельствует о широком распространении в нашем отделении продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра. Наиболее резистентными к указанному препарату оказались *K. pneumoniae* и *Providencia stuartii* – невосприимчивыми к незащищенным цефалоспорином III-IV поколений были около 90% изолятов. В группу «прочих энтеробактерий» мы включили эшерихии, протей, морганеллы, сerratии, представители рода *Enterobacter* и другие Enterobacterales, за исключением *K. pneumoniae* и *P. stuartii*. Их антибиотикорезистентность была значительно ниже. Резистентными к цефепиму оказались лишь 29,2% изолятов, к цефтазидиму – 38,4%, к цефотаксиму – 45,7%. Следует отметить, что микроорганизмы, отнесенные нами к «прочим энтеробактериям», выделяли в основном от пациентов с внебольничными инфекциями.

Особую тревогу вызывает неблагоприятная ситуация с устойчивостью энтеробактерий к карбапенемам. Резистентными к эртапенему были 54,6% изолятов, к меропенему – 52,1%, причем доля устойчивых *K. pneumoniae* составила 90,3% и 83,0%, *P. stuartii* – 88,6% и 84,0% соответственно. Чувствительность «прочих энтеробактерий» к карбапенемам оказалась существенно выше. Резистентность к эртапенему продемонстрировали 7,9%, к меропенему – 4,4% изолятов.

Наиболее активным среди всех бета-лактамов в отношении Enterobacterales оказался цефтазидим-авибактам, чувствительными к которому были 79,2% изолятов. Чувствительность *K. pneumoniae* к цефтазидиму-авибактаму составила 72,3%, «прочих энтеробактерий» – 95,1%.

Колистин продемонстрировал самую высокую из не-бета-лактамовых антибиотиков активность *in vitro* в отношении энтеробактерий. Чувствительность к колистину определяли методом серийных микроразведений в бульоне на автоматическом анализаторе Vitek. По нашим данным, резистентными к полимиксинам были 35,9% изолятов. Нечувствительными к амикацину оказались 40,2% штаммов, к цiproфлоксацину и фосфомицину – более 70%. Чувствительность к триметоприму-сульфаметоксазолу составила 55,2%, однако этот препарат с бактериостатическим действием может быть рассмотрен только как компонент комбинированной терапии. Высокоактивным *in vitro* в отношении эшерихий оказался тигециклин – чувствительность к этому антибиотику превысила 97%.

За все время исследования мы выделили 34 оригинальных штамма *P. stuartii*. Во всех случаях суперинфицирование этим представителем порядка Enterobacterales имело место у пациентов, длительно находившихся на лечении в ОРИТ и получавших антибиотики широкого спектра. Провиденции отличались повышенной устойчивостью к антибиотикам: помимо природной нечувствительности к полимиксинам, эти возбудители демонстрировали резистентность к защищенным пенициллинам (100%), незащищенным цефалоспорином

III-IV поколений (около 90%), эртапенему (88,6%), меропенему (84%), амикацину (68,8%), фосфомицину (100%). Почти 90% наших изолятов *P. stuartii* были устойчивы к цефтазидиму-авибактаму за счет продукции металлобета-лактамаз. Обращает на себя внимание высокая чувствительность провиденций к триметоприму-сульфаметоксазолу (79,3%).

Наиболее часто выделяемым представителем таксономически разнородной группы неферментирующих грамотрицательных бактерий был *A. baumannii*. В общей структуре возбудителей инфекций у пациентов хирургического ОРИТ этот микроорганизм занял второе место после *K. pneumoniae*. Устойчивость изолятов *A. baumannii* к меропенему превысила 97%, гентамицину – 66%, цiproфлоксацину – 97%, триметоприму-сульфаметоксазолу – 59%. Лишь единичные штаммы ацинетобактера были резистентны к колистину *in vitro*: чувствительность наших изолятов *A. baumannii* к полимиксинам, определенная методом серийных микроразведений в бульоне, составила 98,6%.

На долю синегнойной палочки пришлось 9,5% в спектре возбудителей. Как и ожидалось, этот возбудитель продемонстрировал высокий уровень антибиотикорезистентности. Устойчивость к пиперациллину-тазобактаму превысила 85%, цефалоспорином III-IV поколений – 75%, карбапенемам – 80%, азтреонаму – 63% (при этом 37% изолятов оказались чувствительными при увеличенной экспозиции), амикацину – 61%, цiproфлоксацину – 75%. Чувствительность выделенных нами штаммов *P. aeruginosa* к колистину, определенная методом серийных микроразведений в бульоне, составила 90,6%.

С целью выявления генетических механизмов резистентности возбудителей методом ПЦР нами были исследованы пробы нативного биоматериала от 172 пациентов. Во второй половине 2023 г. в нашем распоряжении появился иммунохроматографический метод, который применили для 26 чистых культур. 15 культур исследовали параллельно методом картриджной ПЦР и иммунохроматографическим методом, причем полученные результаты совпали во всех пятнадцати случаях. Генетические детерминанты резистентности были обнаружены в 99 пробах (Таблица 7).

Таблица 7. Результаты детекции карбапенемаз

Карбапенемазы и их сочетания	Количество проб	
	n	%
KPC	36	36,4
OXA-48	10	10,1
NDM	8	8,1
KPC + OXA-48	13	13,1
NDM + OXA-48	14	14,1
NDM + KPC	10	10,1
NDM + KPC + OXA-48	8	8,1
ИТОГО	99	100,0

Таблица 8. Генетическое разнообразие карбапенемаз в различных отделениях ММКЦ «Коммунарка»

Карбапенемазы	ОРИТ №5		Другие отделения		Все отделения ММКЦ «Коммунарка»	
	п	%	п	%	п	%
IMP	0	0	0	0	0	0
VIM-2	0	0	11	5,8	11	3,2
NDM	40	26,3	60	31,4	100	29,2
KPC	67	44,1	71	37,2	138	40,2
OXA-48	45	29,6	49	25,6	94	27,4
ИТОГО	152	100,0	191	100,0	343	100,0

В 54 пробах выявили гены одной карбапенемазы, в 37 – двух карбапенемаз, в 8 – трех карбапенемаз. Гены металло-бета-лактамазы NDM обнаружили в 40 (40,4%) пробах, в оставшихся 59 (59,6%) пробах были выявлены исключительно гены сериновых карбапенемаз в различных сочетаниях. Ген карбапенемазы KPC обнаружили в 67 пробах, ген карбапенемазы OXA-48 – в 45 пробах. Почти все выявленные нами карбапенемазы были связаны с инфицированием *K. pneumoniae* и лишь в двух случаях были обнаружены в культуре *P. stuartii*. Несмотря на высокий уровень устойчивости *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам, мы не обнаружили продукцию VIM-2 металло-бета-лактамазы ни в одном случае. К сожалению, мы не располагаем воз-

можностью детекции сериновой карбапенемазы молекулярного класса A GES-5, выработка которой также может быть причиной нечувствительности синегнойной палочки к карбапенемам [11, 12].

Определенный интерес представляет сопоставление генетического разнообразия карбапенемаз, выявленных в нашем отделении и в других отделениях ММКЦ «Коммунарка» за тот же период (Таблица 8).

Представленные данные свидетельствуют о том, что выявленные в ОРИТ №5 закономерности характерны для всего многопрофильного клинического центра: в других отделениях также отмечено высокое распространение продуцентов сериновой карбапенемазы KPC. Единственное отличие заключается в том, что в 2023 г. в ММКЦ «Коммунарка» продукция VIM-2 металло-бета-лактамазы, нехарактерной для нашего отделения, была обнаружена у 11 штаммов *P. aeruginosa*. Таким образом, высокий уровень нечувствительности нозокомиальных изолятов синегнойной палочки к карбапенемам в нашем стационаре был связан в основном с неферментативными механизмами устойчивости.

Около четверти выделенных нами возбудителей были грамположительными. Наиболее распространенный грамположительный микроорганизм – *S. aureus* – обнаружен в 7,2% проб с бактериальным ростом. Доля энтерококков в микробном спектре составила 10,9%, КНС – 2,8%. Таблица 9 обобщает данные о чувствительности грамположительных возбудителей инфекций у пациентов ОРИТ №5 к антибактериальным препаратам.

Таблица 9. Чувствительность грамположительных возбудителей к антимикробным препаратам

	<i>S. aureus</i>			КНС			<i>Enterococcus faecium</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ампициллин							2,6	0	97,4
Оксациллин	82,7	0	17,3	14,1	0	85,9			
Цефазолин	80,5	0	19,5	22,7	0	77,3			
Цефокситин	85,2	0	14,8						
Ванкомицин	100	0	0	100	0	0	45,2	0	54,8
Гентамицин	84,1	0	15,9	36,3	0	63,7	8,3	0	91,7
Даптомицин	94,9	0	5,1	97,0	0	3,0			
Клиндамицин	87,3	0	12,7	37,8	0	62,2			
Левифлоксацин	0	90,1	9,9	1,1	22,6	76,3	3,9	0	96,1
Линезолид	100	0	0	80,2	0	19,8	90,4	0	9,6
Моксифлоксацин	88,8	0	11,2	25,9	0	74,1			
Рифампицин	98,3	0	1,7	65,7	0	34,3			
Тетрациклин	91,2	0	8,8	71,7	0	28,3			
Тигециклин	99,3	0	0,7	98,9	0	1,1	62,4	0	37,6
Триметоприм-сульфаметоксазол	99,3	0	0,7	50,6	0	49,4			
Фосфомицин	100	0	0	28,9	0	71,1			
Фузидовая кислота	100	0	0	100	0	0			
Эритромицин	86,7	0	13,3	15,6	0	84,4			

Среди выделенных нами изолятов *S. aureus* 17,3% оказались нечувствительными к оксациллину. Чувствительность к ванкомицину, линезолиду, фосфомицину и фузидовой кислоте составила 100%. Мы наблюдали высокую чувствительность золотистого стафилококка к тигециклину (99,3%), триметоприму-сульфаметоксазолу (99,3%), рифампину (98,3%), даптомицину (94,9%), тетрациклину (91,2%), моксифлоксацину (88,8%), клиндамицину (87,3%), эритромицину (86,7%), гентамицину (84,1%).

В сравнении с *S. aureus* коагулазонегативные стафилококки продемонстрировали более высокий уровень антибиотикорезистентности. Чувствительными к оксациллину были лишь 14,1% изолятов, к гентамицину – 36,3%, клиндамицину – 37,8%, моксифлоксацину – 25,9%, рифампину – 65,7%, тетрациклину – 71,7%, триметоприму-сульфаметоксазолу – 50,6%, фосфомицину – 28,9%, эритромицину – 15,6%. Настораживает отмеченная нами почти 20%-ная резистентность коагулазонегативных стафилококков к линезолиду. Данная тенденция появилась в Российской Федерации сравнительно недавно и описана в ряде публикаций [13]. Высокая активность в отношении КНС отмечена у ванкомицина (100%), даптомицина (97,0%), тигециклина (98,9%) и фузидовой кислоты (100%).

Мы выделили из секрета нижних дыхательных путей 46 уникальных изолятов *Corynebacterium striatum* (3,8% в спектре), чувствительных только к ванкомицину и линезолиду. При наличии системной воспалительной реакции данный возбудитель расценивали как этиологически значимый и назначали соответствующее лечение.

Как и ожидалось, изоляты *Enterococcus faecalis* оказались высокочувствительными к ампициллину, гентамицину и фторхинолонам. Напротив, выделенные нами штаммы *Enterococcus faecium* были в достаточной степени чувствительными лишь к линезолиду. Чувствительность к нему за весь период исследования составила 90,4%, но имела явный динамический тренд к снижению. Немногочисленные представители рода *Streptococcus* продемонстрировали высокую чувствительность к пенициллинам, антипневмококковым цефалоспорином III-IV поколений и карбапенемам. Лишь один изолят *S. pneumoniae* оказался резистентным к пенициллину и, соответственно, к прочим бета-лактамам антибиотикам.

Обсуждение

Наши наблюдения подтвердили преобладающую роль грамотрицательной флоры в этиологической структуре инфекций у пациентов стационаров Российской Федерации. В ходе общероссийского исследования ЭРГИНИ (2016 г.) [14] было установлено, что ведущей группой возбудителей нозокомиальных инфекций являются энтеробактерии, причем лидирующую позицию занимают *Klebsiella* spp. (21,3%), на долю *Acinetobacter* spp. приходится 11,9%, *P. aeruginosa* – 7,7%. Быков А. и соавт. провели ретроспективное наблюдательное ис-

следование, в ходе которого проанализировали структуру бактериемий в ОРИТ крупного скорпомощного стационара – ГКБ им. С.С. Юдина в г. Москве. В период с 2003 г. по 2021 г. доля грамотрицательных микроорганизмов увеличилась с 21,0% до 52,8%, преимущественно за счет *K. pneumoniae* (1,0% – 24,5%) и *A. baumannii* (0–9,1%) [15].

Наши наблюдения выявили крайне высокий уровень резистентности ведущих грамотрицательных возбудителей инфекций в хирургическом ОРИТ к большинству antimicrobных препаратов, превышающий таковой в других исследованиях. Нечувствительность выделенных нами энтеробактерий к незащищенным цефалоспорином III поколения превысила 70%, IV поколения – 60%, что не позволяет рассматривать эти препараты как средство эмпирической терапии инфекций у пациентов хирургических ОРИТ с факторами риска инфицирования продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), то есть отнесенных согласно Стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) к группе II, IIIa и тем более IIIb [16].

До недавнего времени формуляр антибиотиков для лечения инфекций у пациентов с риском антибиотикорезистентности возглавляли карбапенемы, однако мы вынуждены констатировать рост устойчивости возбудителей инфекций у пациентов хирургического ОРИТ и к этому классу препаратов. Если по данным Быкова А. и соавт. резистентность *K. pneumoniae* в 2020–2021 гг. к карбапенемам составила 70,3% [15], а ресурс AMRmap сообщает об устойчивости 52,8% нозокомиальных изолятов этого возбудителя к меропенему в 2020–2022 гг. [11], то мы отметили нечувствительность к меропенему уже у 83% штаммов *K. pneumoniae*. Столь же высокий уровень устойчивости к карбапенемам продемонстрировали изоляты *P. stuartii*.

Единственным бета-лактамом, проявившим высокую активность *in vitro* в отношении выделенных нами энтеробактерий, явился защищенный цефалоспорин III поколения цефтазидим-авибактам. Доля устойчивых к нему *K. pneumoniae* составила 27,7%, немногочисленных изолятов *P. stuartii* – 88,9%, прочих Enterobacterales – 4,9%. Если рассматривать все энтеробактерии в совокупности, то их чувствительность к цефтазидиму-авибактаму составила 79,2%. Наши наблюдения хорошо коррелируют с результатами Быкова А. и соавт., по данным которых нечувствительными к цефтазидиму-авибактаму в 2020–2021 гг. были 22,2% изолятов *K. pneumoniae* [15]. Электронный ресурс AMRmap сообщает об устойчивости к цефтазидиму-авибактаму 35,0% нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* в 2020–2022 гг. [11].

За последние годы было опубликовано множество работ зарубежных и отечественных авторов, свидетельствующих о высокой клинической и микробиологической эффективности цефтазидима-авибактама при инфекциях, вызванных Enterobacterales [17–29]. Есть указания на то, что в случаях инфицирования продуцентами сериновых бета-лактамаз эффективность препарата в монотерапии не уступает комбинированному лечению [22, 30–32].

В ситуациях, когда подтверждена или с высокой долей вероятности предполагается этиологическая роль энтеробактерий, вырабатывающих металло-бета-лактамазы, цефтазидим-авибактам целесообразно комбинировать с азтреонамом, который устойчив к действию металлоферментов [33–36]. Убедительно обоснована необходимость раннего назначения цефтазидима-авибактама при жизнеугрожающих инфекциях [32, 36–39].

Таким образом, на сегодняшний день именно цефтазидим-авибактам является базовым препаратом для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, у пациентов с подтвержденной или предполагаемой резистентностью возбудителей к карбапенемам. Вместе с тем, неоправданно широкое назначение цефтазидима-авибактама может способствовать формированию и распространению устойчивости к нему. В последние годы в мировой медицинской печати появились сообщения о выделении изолятов Enterobacterales, резистентность которых к цефтазидиму-авибактаму обусловлена как продукцией металло-бета-лактамаз, так и альтернативными механизмами. К последним относят мутации генов *bla_{KPC}*, *bla_{OXA}*, *bla_{CTX-M}*, *bla_{VEB}*, гиперэкспрессию *ampC* бета-лактамаз, снижение проницаемости наружной мембраны микробной клетки за счет пориновых дефектов и гиперэкспрессию эффлюксных помп [40–42].

Более 95% выделенных нами *A. baumannii* оказались резистентными к карбапенемам, что вполне соответствует выводам других авторов. Быков А. и соавт. сообщают об устойчивости к меропенему 98,7% штаммов *A. baumannii*-возбудителей бактериемии в 2020–2021 гг. [15], а ресурс AMRmap – о резистентности 87,1% нозокомиальных штаммов этого возбудителя в 2020–2022 гг. [11].

Резистентность наших изолятов *P. aeruginosa* к карбапенемам составила 81,5%, что также выше, чем показатели в других сериях. В исследовании Быкова А. и соавт. нечувствительными к имипенему в 2020–2021 гг. были 55,8% выделенных из крови штаммов синегнойной палочки, а к меропенему – 62,6% [15]. По данным AMRmap резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к карбапенемам в Российской Федерации в 2020–2022 гг. составила 38,4% [11]. Мы отметили, что активность цефтазидима-авибактама в отношении *P. aeruginosa* лишь немного выше, чем незащищенного цефтазидима – доля резистентных штаммов составила 74,8% и 79,0% соответственно. Вероятно, и этот наиболее активный из имеющихся в распоряжении клиницистов на сегодняшний день антибиотик не может быть применен при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, в режиме эмпирической монотерапии.

Мы вынуждены констатировать продолжающийся рост резистентности грамотрицательной флоры к полимиксидам. По нашим данным, лишь ацинетобактерии остаются высокочувствительными к этой группе препаратов резерва, в то время как устойчивость *K. pneumoniae* вплотную приблизилась к 30%, а *P. aeruginosa* – к 10%. Для сравнения укажем, что Быков А. и соавт. сообщают о резистентности к колистину в 2020–2021 гг. 6,6%

изолятов *K. pneumoniae*, 1,5% изолятов *A. baumannii* и об отсутствии устойчивости к колистину *P. aeruginosa* [15]. На онлайн-платформе анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России AMRmap размещена информация о резистентности к колистину ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в Российской Федерации. В 2020–2022 г. доля нечувствительных к этому полимиксину среди нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* составила 5,7%, *A. baumannii* – 0,4%, *P. aeruginosa* – 0,5% [11].

Выявленная нами в ходе настоящего исследования высокая антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей в хирургическом ОРИТ ММКЦ «Коммунарка» может быть объяснена, во-первых, значительным преобладанием пациентов с нозокомиальными инфекциями в нашем ОРИТ, во-вторых, большой долей пациентов, переведенных из других отделений и стационаров, где они ранее получали антимикробные препараты широкого спектра, в-третьих, высоким селективным давлением антибиотиков, которые широко и зачастую необоснованно назначали в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Особый интерес вызывает анализ механизмов резистентности грамотрицательных возбудителей к бета-лактамам. Выявленные нами генетические детерминанты резистентности энтеробактерий были представлены NDM, OXA-48 и KPC карбапенемазами с преобладанием последних (26,3%, 29,6% и 44,1% соответственно), причем металло-бета-лактамаза NDM была обнаружена в 40,4% положительных проб.

Указанная ситуация не уникальна, но и не вполне типична для стационаров Российской Федерации. До настоящего времени считалось, что KPC-карбапенемаза молекулярного класса А наиболее распространена в Северной Америке [43] и странах Южной Европы, особенно в Италии и Греции [44]. Во втором десятилетии XXI в. продуценты KPC-карбапенемазы были обнаружены в Санкт-Петербурге [45]. Эйдельштейн М. и соавт. исследовали изоляты энтеробактерий и *P. aeruginosa*, выделенные в Российской Федерации в 2018–2020 гг. [46] Наиболее распространенным механизмом резистентности Enterobacterales к карбапенемам была продукция OXA-48 (57,2%) и NDM-карбапенемаз (23,3%), а также их копродукция (14,6%). Выработка KPC отмечена у 0,16% изолятов, сочетаний KPC и OXA-48 – у 0,1%, комбинации KPC + NDM + OXA-48 – у 0,03% изолятов. Кроме того, была обнаружена продукция KPC единичными штаммами синегнойной палочки.

Сведения, размещенные на российском электронном ресурсе AMRmap, свидетельствуют о росте распространенности сериновой карбапенемазы KPC у Enterobacterales в последующие годы [11]. В период с 2020 по 2022 г. эта генетическая детерминанта антибиотикорезистентности была выявлена в различных сочетаниях в 16,4% из 1351 проб с продукцией карбапенемаз.

Мы проанализировали публикации, отражающие актуальную ситуацию с генетическим разнообразием

карбапенемаз, подготовленные в последние годы авторами из России и Беларуси. Отмечается значительная вариабельность данных, в том числе в пределах одного региона или города. Так, высокую встречаемость карбапенемазы КРС у пациентов реанимационных отделений московского НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского отметили Черненко Т. и соавт., этот фермент был обнаружен в 76 из 97 проб [47]. При этом Габриэлян Н. и соавт. из Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (г. Москва) в материале от реципиентов донорских органов идентифицировали КРС в 21% случаев, а комбинацию ОХА-48 + КРС – в 22% [48], Суворова М. и соавт. сообщают о продукции КРС четырьмя изолятами из 25 карбапенеморезистентных возбудителей, выделенных с марта 2021 г. по июнь 2022 г. от пациентов ГКБ им. С.С. Юдина в г. Москве [49], Петухова И. и соавт. обнаружили карбапенемазу в 14% проб от онкологических пациентов, находившихся на стационарном лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2020–2021 гг. [50], а Новикова И. и соавт. обнаружили продукцию КРС у 2 из 90 изолятов *K. pneumoniae* от пациентов хирургических и реанимационных отделений НМИЦ здоровья детей и НИИ неотложной детской хирургии и травматологии в г. Москве [51]. В то же время ряд других исследований, проведенных в стационарах города Москвы, не выявили продукцию карбапенемазы КРС [52–54].

Куцевалова О. и соавт. в ходе многоцентрового исследования изучили материал от онкологических пациентов, госпитализированных в клиники Москвы, Ростова-на-Дону и Екатеринбурга, и выделили 781 штамм *K. pneumoniae* и 281 штамм *E. coli*. Карбапенемазу КРС в сочетании с NDM выявили лишь в 4 случаях (1,1%) [55], однако Руднов В. и соавт. из Екатеринбурга обнаружили аналогичную карбапенемазу в 40 из 138 проб, а КРС в сочетании с ОХА-48 – в одной пробе [56].

По данным Гординской Н. и соавт. из Нижнего Новгорода карбапенемазу КРС продуцировали 13,1% из 238 изолятов *K. pneumoniae* [57], однако Широкова И. и соавт. не обнаружили продукции этого фермента ни у одного из 196 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из клинического материала от пациентов ожоговых и реанимационных отделений стационаров этого же города [58].

Кузнецова М. и соавт. из Перми в 2021–2022 гг. обнаружили КРС в сочетании с металло-бета-лактамазой у 3 из 50 изолятов *K. pneumoniae* от кардиохирургических пациентов [59], а Хайдаршина Н. и соавт. из Челябинска, изучавшие с октября 2020 г. по август 2021 г. секционный материал легких от пациентов с новой коронавирусной инфекцией, не выявили продукции КРС ни в одном из случаев [60].

Также высокой оказалась частота выделения КРС из проб от пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Тюмени, по данным Колотовой О. составившая 70,9% [61]. В то же время Шамаева С. и соавт. из Республиканской больницы №2 г. Якутска в своем ис-

следовании не обнаружили продукции КРС ни в одном из случаев [62].

Достаточно высокую распространенность карбапенемазы КРС (48,3% проб из 149) отмечают Горбич Ю. и соавт., изучившие материал от пациентов из 9 стационаров г. Минска [63], а также Антонова Е. и Жильцов И. из г. Витебска, обнаружившие КРС у 68 изолятов из 73 продуцентов карбапенемаз [64].

Примечательно, что авторы из Санкт-Петербурга, где впервые в России были выявлены карбапенемазы КРС, в публикациях последних лет сообщают о меньшей встречаемости этого молекулярного механизма резистентности энтеробактерий. Так, Насер Н. и Шляпников С. из НИИ СП им. И.И. Джанелидзе обнаружили продукцию КРС у 4 из 18 карбапенеморезистентных изолятов *K. pneumoniae* [65], а по данным Иванова Ф. и соавт. из ВМА им. С.М. Кирова, карбапенемаза КРС была третьей по встречаемости после ОХА-48 и NDM в материале от пациентов с вторичным распространенным перитонитом [66]. Сходные результаты получили Самойлова А. и соавт., которые исследовали материал от пациентов, госпитализированных в различные стационары Санкт-Петербурга в 2016–2018 гг.: доля КРС составила 1,1%, в то время как наиболее распространенной карбапенемазой была NDM (60,4%) и ОХА-48 (49,5%) [67]. При этом Божкова О. и соавт. (Санкт-Петербург, РНИИ ТО им. Р.Р. Вредена) [68] не сообщают о продукции КРС по результатам своего исследования. Аналогичные данные демонстрируют Авдеева А. и соавт. из Санкт-Петербурга, изучившие с 2015 г. по 2020 г. 64 штамма *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, но имеющих МПК меропенема ≤ 8 мкг/мл [69], а также Хайруллина А. и соавт. из Санкт-Петербурга, не обнаруживших продукцию карбапенемазы КРС ни у одного из 90 штаммов *K. pneumoniae* [70].

Обнаруженная нами невысокая распространенность метициллинорезистентных золотистых стафилококков (17,3% устойчивых к оксациллину штаммов *S. aureus*) отражает общероссийскую тенденцию к снижению устойчивости этого микроорганизма к бета-лактамам. Быков А. и соавт. отмечают снижение доли MRSA с 51,1% в 2003 г. до 14,4% в 2021 г. [15]. Доля резистентных к оксациллину и прочим бета-лактамам коагулазонегативных стафилококков оказалась значительно выше и составила 85,9%, что также коррелирует с наблюдениями Быкова А. и соавт. (79,6% устойчивых к бета-лактамам КНС в 2021 г.).

Заключение

Наши наблюдения подтвердили лидирующую роль грамотрицательной флоры в этиологической структуре инфекций у пациентов хирургического ОРИТ. Ведущими возбудителями явились *K. pneumoniae* (18,5%), *A. baumannii* (13,4%) и *P. aeruginosa* (9,5%). Отмечен высокий уровень резистентности ведущих возбудителей к антимикробным препаратам. Устойчивость *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* к незащищенным цефалоспорином

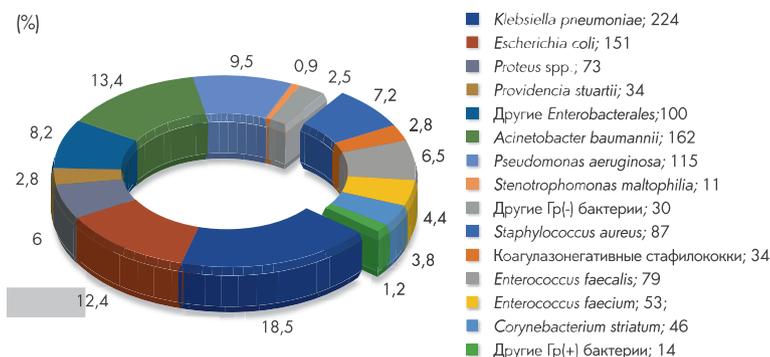


Рисунок 1. Бактериологическая структура инфекций

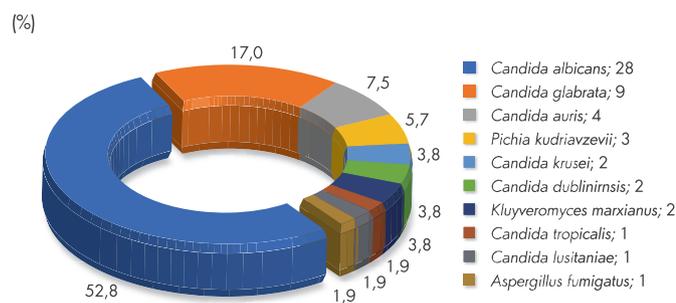


Рисунок 2. Микологическая структура инфекций

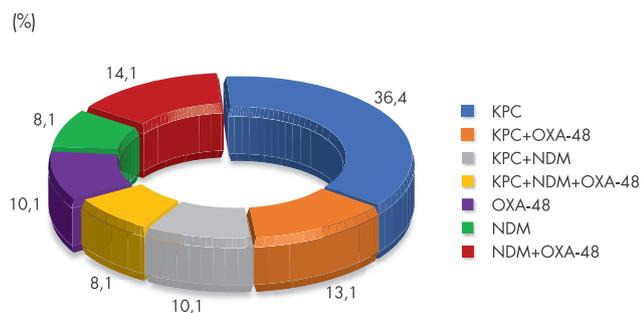


Рисунок 3. Результаты детекции карбапенемаз

III-IV поколений превысила 78–88%. Резистентность *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к меропенему составила 83,0%, 97,4% и 81,5% соответственно. Нами расшифрованы генетические механизмы нечувствительности *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* к карбапенемам. Выделенные в нашем отделении изоляты Enterobacteriales продуцировали карбапенемазы NDM, OXA-48 и KPC с преобладанием последних (26,3%, 29,6% и 44,1% соответственно), причем металло-β-лактамаза NDM была обнаружена в 40,4% положительных проб. Несмотря на высокую устойчивость *P. aeruginosa* к карбапенемам, мы не обнаружили продукцию карбапенемаз изолятами этого возбудителя, что позволяет сделать заключение о ведущей роли неферментативных механизмов резистентности псевдомонад в нашем отделении. Мы установили, что

наибольшей активностью *in vitro* в отношении энтеробактерий обладает цефтазидим-авибактам (79,2% чувствительных изолятов), а в отношении *A. baumannii* и *P. aeruginosa* – колистин (98,6% и 90,6% чувствительных изолятов соответственно).

Ни один из имеющихся в нашем распоряжении на сегодняшний день β-лактамных препаратов не проявил достаточной активности *in vitro* в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий. Что касается грамположительной флоры, то проблема устойчивости к антимикробным препаратам наиболее остро стоит для КНС и *Enterococcus faecium*.

Этиологический спектр инфекций в ОРИТ и в особенности профиль резистентности ведущих возбудителей к антимикробным препаратам подвержен динамическим изменениям, что диктует жизненную необходимость локального микробиологического мониторинга.

Указанные наблюдения позволяют сформулировать ряд практически значимых выводов и рекомендаций.

Всех пациентов ОРИТ с инфекциями следует стратифицировать в зависимости от наличия факторов риска резистентности возбудителей в соответствии со Стратегией контроля антимикробной терапии.

Монотерапия карбапенемами ± ванкомицин/линезолид в настоящее время является адекватной только для пациентов с внебольничными инфекциями.

Необходимо фенотипическое определение чувствительности грамотрицательных возбудителей к потенциально активным в отношении полирезистентных возбудителей антибиотикам (цефтазидиму-авибактаму, колистину, тигециклину).

Генетические детерминанты резистентности Enterobacteriales к карбапенемам характеризуются значительным разнообразием. В последние годы в Российской Федерации отмечается достаточно интенсивное распространение продуцентов сериновой карбапенемазы KPC, ранее характерной в основном для Северной Америки и стран Средиземноморья.

По нашим наблюдениям, для *P. aeruginosa* на современном этапе более характерны механизмы устойчивости к карбапенемам, отличные от выработки металло-β-лактамаз.

Следует внедрять расшифровку ферментативных механизмов устойчивости грамотрицательных возбудителей с помощью молекулярно-генетических или иммунохроматографических методов в рутинную практику бактериологических лабораторий.

У пациентов с факторами риска карбапенемрезистентности или с обнаруженной фенотипическим методом устойчивостью выделенных энтеробактерий к карбапенемам целесообразно включение цефтазидима-авибактама в схемы эмпирической антимикробной терапии.

В случае высоковероятного или подтвержденного инфицирования энтеробактериями-продуцентами металло-β-лактамаз на этапе эмпирической терапии цеф-

тазидим-авибактам целесообразно комбинировать с азтреонамом.

После исключения продукции выделенным штаммом Enterobacterales металло-бета-лактамаз или подтверждении чувствительности бактериологическим методом может быть произведена деэскалация до монотерапии цефтазидимом-авибактамом.

Литература

- Zousov S.A., Petrova M.M., Krechikova O.I. Etiology and antimicrobial resistance of hospital-acquired and community-acquired intra-abdominal infections in ICUs of two teaching hospitals. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2009;11(4):348-355. Russian. (Зузов С.А., Петрова М.М., Кречикова О.И. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных процессов у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009;11(4):348-355.)
- Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Shevelev A.N., Grinyov A.V., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: «DARMIS» study (2010-2011). *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2012;14(4):280-302. Russian. (Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.Н., Гринев А.В. и соавт. Исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):280-302.)
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520-531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
- Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017-2021. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(3):220-225. Russian. (Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-225.) DOI: 10.36488/смас.2022.3.220-225
- WHO reports widespread overuse of antibiotics in patients hospitalized with COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients-hospitalized-with-covid-19>. Accessed April 26, 2024.
- Bassetti M., De Waele J.J., Eggimann P., Garnacho-Montero J., Kahlmeter G., Menichetti F., et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):776-795. DOI: 10.1007/s00134-015-3719-z
- Technique for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories: Guidelines (MU 4.2.2039-05). M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2006. 126 p. Russian. (Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: Методические указания (МУ 4.2.2039-05). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2006. 126 с.)
- Dmitrieva N.V., Petuchova E.G., Gromova E.G., eds. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. M.: ID «ABVpress», 2018. 416 p. Russian. (Под ред. Дмитриевой Н.В., Петуховой И.Н., Громовой Е.Г. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. 416 с.)
- Gelfand B.R., Protsenko D.N., Belotserkovsky B.Z., eds. Russian national recommendations. Nosocomial pneumonia in adults. 2nd ed., rev. and add. M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo», 2016, 176 p. Russian. (Под ред. Гельфанда Б.Р. Проценко Д.Н., Белоцерковского Б.З. Российские национальные рекомендации. Нозокомиальная пневмония у взрослых. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с.)
- Kozlov R.S., Menshikov V.V., Michaylova V.S., Shulyak B.F., Dolgich T.I., Kruglov A.N. et al. Clinical recommendations. Bacteriological analysis of urine, 2014. Available at: https://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/d6f/kochetov-ag.-klin.-rek._-kld.-2014_-bakteriologicheskij-analiz-mochi.pdf. Accessed April 20, 2024. Russian. (Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н. и соавт. Клинические рекомендации. Бактериологический анализ мочи, 2014. Доступно по адресу: https://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/d6f/kochetov-ag.-klin.-rek._-kld.-2014_-bakteriologicheskij-analiz-mochi.pdf. Ссылка активна на 20 апреля 2024 г.)
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/смас.2021.2.198-204
- Recio R., Villa J., Viedma E., Orellana M.Á., Lora-Tamayo J.,

- Chaves F., et al. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: facing the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(2):172-179. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018
13. Gostev V.V., Kalinogorskaya O.S., Kruglov A.N., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci isolated at hospitals of St. Petersburg and Moscow. *Antibiotiki i himioterapija*. 2015;60(9-10):23-28. Russian. (Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(9-10):23-28.)
 14. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenov S.V., et al. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotiki i himioterapija*. 2016;61(5-6):32-42. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и соавт. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(5-6):32-42.)
 15. Bykov A.O., Suvorova M.P., Protsenko D.N., Yakovlev S.V., Ignatenko O.V., Burmistrova E.N., et al. Analysis of the structure of bacteremia and sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated in intensive care units in an emergency hospital in the period from 2003 to 2021: a retrospective observational study. *Annals of critical care*. 2023;(2):55-65. Russian. (Быков А.О., Суворова М.П., Проценко Д.Н., Яковлев С.В., Игнатенко О.В., Бурмистрова Е.Н. и соавт. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023;(2):55-65.) DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-55-65
 16. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., eds. AMS program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical guidelines. М.: Pero; 2018. 156 p. Russian. (Под ред. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018. 156 с.)
 17. Carmeli Y., Armstrong J., Laud P.J., Newell P., Stone G., Wardman A., et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):661-673. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4
 18. van Duin D., Lok J.J., Earley M., Cober E., Richter S.S., Perez F., et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):163-171. DOI: 10.1093/cid/cix783
 19. Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L., Press E.G., Potoski B.A., Marini R.V., et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e00883-17. DOI: 10.1128/AAC.00883-17
 20. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., Loeches B., Tabares S., Temkin L., et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. *Int J Infect Dis*. 2017;59:118-123. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.03.021
 21. King M., Heil E., Kuriakose S., Bias T., Huang V., El-Beyrouy C., et al. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):e00449-17. DOI: 10.1128/AAC.00449-17
 22. Sousa A., Pérez-Rodríguez M.T., Soto A., Rodríguez L., Pérez-Landeiro A., Martínez-Lamas L., et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3170-3175. DOI: 10.1093/jac/dky295
 23. Jorgensen S.C.J., Trinh T.D., Zasowski E.J., Lagnf A.M., Bhatia S., Melvin S.M., et al. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz522. DOI: 10.1093/ofid/ofz522
 24. Tsolaki V., Mantzarlis K., Mpakalis A., Malli E., Tsimopoulos F., Tsirogianni A., et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):e02320-19. DOI: 10.1128/AAC.02320-19
 25. Tumbarello M., Raffaelli F., Giannella M., Mantengoli E., Mularoni A., Venditti M., et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):1664-1676. DOI: 10.1093/cid/ciab176
 26. Mazuski J.E., Wagenlehner F., Torres A., Carmeli Y., Chow J.W., Wajsbrot D., et al. Clinical and microbiological outcomes of ceftazidime-avibactam treatment in adults with gram-negative bacteremia: a subset analysis from the phase 3 clinical trial program. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2399-2414. DOI: 10.1007/s40121-021-00506-7
 27. Castón J.J., Cano A., Pérez-Camacho I., Aguado J.M., Carratalá J., Ramasco F., et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacterales* (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(5):1452-1460. DOI: 10.1093/jac/dkac049
 28. Chen Y., Huang H.B., Peng J.M., Weng L., Du B. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacterales* bloodstream

- infection: a systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0260321. DOI: 10.1128/spectrum.02603-21
29. Soriano A., Montravers P., Bassetti M., Klyasova G., Daikos G., Irani P., et al. The use and effectiveness of ceftazidime-avibactam in real-world clinical practice: EZTEAM study. *Infect Dis Ther.* 2023;12(3):891-917. DOI: 10.1007/s40121-023-00762-9
 30. Shields R.K., Potoski B.A., Haidar G., Hao B., Doi Y., Chen L., et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1615-1618. DOI: 10.1093/cid/ciw636
 31. De la Calle C., Rodríguez O., Morata L., Marco F., Cardozo C., García-Vidal C., et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):520-524. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015
 32. Corcione S., De Benedetto I., Shbaklo N., Ranzani F., Mornese Pinna S., Castiglione A., et al. Ten years of KPC-Kp bloodstream infections experience: impact of early appropriate empirical therapy on mortality. *Biomedicines.* 2022;10(12):3268. DOI: 10.3390/biomedicines10123268
 33. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: epidemiology, clinical significance, and possibilities for antibiotic therapy optimization. *Antibiotiki i himioterapija.* 2020;65(5-6):41-69. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2020;65(5-6):41-69.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69
 34. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G., Bassoulis D., Giordano C., Galfo V., et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):1871-1878. DOI: 10.1093/cid/ciaa586
 35. Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum «Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms» (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2022;19(2):84-114. Russian. (Белобородов В.Б., Голощанов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и соавт. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических хи-
 - миотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(2):84-114.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
 36. Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antimicrobial therapy of sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with hematological malignancies. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2022;24(4):383-387. Russian. (Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(4):383-387.) DOI: 10.36488/смас.2022.4.383-387
 37. Temkin E., Torre-Cisneros J., Beovic B., Benito N., Giannella M., Gilarranz R., et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2):e01964-16. DOI: 10.1128/AAC.01964-16
 38. Satlin M.J., Chen L., Gomez-Simmonds A., Marino J., Weston G., Bhowmick T., et al. Impact of a rapid molecular test for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase and ceftazidime-avibactam use on outcomes after bacteremia caused by carbapenem-resistant Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2022;75(12):2066-2075. DOI: 10.1093/cid/ciac354
 39. McCrink K.A., DeRonde K.J., Jimenez A., Rosello G., Natori Y., Claeys K.C., et al. Impact of a real-time diagnostic and antimicrobial stewardship workflow on time to appropriate therapy for infections caused by multidrug-resistant Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61(6):106811. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106811
 40. Xu T., Guo Y., Ji Y., Wang B., Zhou K. Epidemiology and mechanisms of ceftazidime-avibactam resistance in gram-negative bacteria. *Engineering.* 2022;11:138-145. DOI: 10.1016/j.eng.2020.11.004
 41. Hobson C.A., Pierrat G., Tenaillon O., Bonacorsi S., Bercot B., Jaouen E., et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(9):e00447. DOI: 10.1128/AAC.00447-22
 42. Eger E., Schwabe M., Schulig L., Hübner N.O., Bohnert J.A., Bornscheuer U.T., et al. Extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* counteracts fitness and virulence costs that accompanied ceftazidime-avibactam resistance acquisition. *Microbiol Spectr.* 2022;10(3):e0014822. DOI: 10.1128/spectrum.00148-22
 43. Guh A.Y., Bulens S.N., Mu Y., Jacob J.T., Reno J., Scott J., et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. *JAMA.* 2015;314(14):1479-1487. DOI: 10.1001/jama.2015.12480
 44. Van Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carba-

- penemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017;8(4):460-469. DOI: 10.1080/21505594.2016.1222343
45. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilna E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S.A., et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents. 2014;44(2):152-155. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004
 46. Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Trushin I.V., Kuzmenkov A.Yu., Martinovich A.A., Shek E.A., et al. Susceptibility of clinical Enterobacteriales and Pseudomonas aeruginosa isolates to ceftazidime-avibactam in Russia: multicenter local laboratory databased surveillance. Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2021;23(3):264-278. Russian. (Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Шек Е.А. и соавт. Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacteriales и Pseudomonas aeruginosa к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(3):264-278.) DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.264-278
 47. Chernen'kaya T.V., Borisova L.A., Vorob'jova T.Ju., Shabanov A.K., Godkov M.A. The prevalence of carbapenemase genes among carbapenem-resistant strains of Klebsiella pneumoniae isolated from patients in an emergency hospital. Proceedings of the XXIII International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology. Moscow, Russia; May 26-28, 2021. Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2021;23(Suppl. 1):45. Russian. (Черненькая Т.В., Борисова Л.А., Воробьева Т.Ю., Шабанов А.К., Годков М.А. Распространенность генов карбапенемазы среди устойчивых к карбапенемам штаммов Klebsiella pneumoniae, выделенных от пациентов стационара скорой медицинской помощи. Материалы XXIII международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. Москва, Россия; 26-28 мая 2021 г. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(Прил. 1):45.)
 48. Gabrielyan N.I., Kormilitsyna V.G., Zaletaeva V.K., Krotevich A.V., Miloserdov I.A., Saidulaev D.A., et al. Determination of carbapenemase genes in clinical isolates using Cepheid Xpert Carba-R. Medicinskij alfavit. 2021;(18):16-19. Russian. (Габриэлян Н.И., Кормилицина В.Г., Залетаева В.К., Кротевич А.В., Милосердов И.А., Сайдулаев Д.А. и соавт. Определение генов карбапенемазы в клинических изолятах с помощью анализатора Cepheid Xpert Carba-R. Медицинский алфавит. 2021;(18):16-19.) DOI: 10.33667/2078-5631-2021-18-16-19
 49. Suvorova M.P., Sychev I.N., Ignatenko O.V., Burmistrova E.N., Mirzakhmidova S.S., Fedina L.V., et al. The first experience of combined use of cefepime/sulbactam and aztreonam in ICU patients with nosocomial infections caused by carbapenem-resistant gram-negative microorganisms producing class B and D carbapenemases. Antibiotiki i himioterapija. 2022;67(11-12):36-45. Russian. (Суворова М.П., Сычев И.Н., Игнатенко О.В., Бурмистрова Е.Н., Мирзахамидова С.С., Федина Л.В. и соавт. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(11-12):36-45.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45
 50. Petukhova I.N., Grigorevskaya Z.V., Sytov A.V., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Sepsis, septic shock. Pathogen: is there a difference in approaches? What to do with carbapenem-resistant pathogens? Zlokachestvennye opuholi. 2022;12(3s1):76-87. Russian. (Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенем-резистентными возбудителями? Злокачественные опухоли. 2022;12(3s1):76-87.) DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-76-87
 51. Novikova I.E., Sadeeva Z.Z., Alyabyeva N.M., Samoylova E.A., Karaseva O.V., Yanyushkina O.G., et al. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains isolated from children in intensive care and surgical units. Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2023;100(4):321-332. Russian. (Новикова И.Е., Садеева З.З., Алябьева Н.М., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г. и соавт. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов Klebsiella pneumoniae, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2023;100(4):321-332.) DOI: 10.36233/0372-9311-373
 52. Zhuravleva M.V., Rodionov B.A., Lysenko M.A., Yakovlev S.V., Andreev S.S., Ilyukhina N.N., et al. Study of cases of bacteremia with gram-negative pathogens with multiple and extreme antibiotic resistance in real clinical practice. Antibiotiki i himioterapija. 2021;66(3-4):27-34. Russian. (Журавлева М.В., Родионов Б.А., Лысенко М.А., Яковлев С.В., Андреев С.С., Илюхина Н.Н. и соавт. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. Антибиотики и химиотерапия. 2021;66(3-4):27-34.) DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34
 53. Skachkova T.S., Kniazeva E.V., Goloveshkina E.N., Tronza T.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Y., et al. The prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance, which are of particular epidemiological consequences, in the microbiota of the oropharyngeal swabs in patients with cystic fibrosis. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2023;22(4):44-48. Russian. (Скачкова Т.С., Князева Е.В., Головешкина Е.Н., Тронза Т.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и соавт. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023;22(4):44-48.) DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48

54. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Lazareva A.V., Alyabyeva N.M., Karaseva O.V., Yanushkina O.G., et al. Pediatric bacteremia and CNS infections associated with *Klebsiella pneumoniae*: molecular genetic characteristics and clinical features. Russian Journal of Infekcija i immunitet. 2023;13(6):1117-1128. Russian. (Садеева З.З., Новикова И.Е., Лазарева А.В., Алябьева Н.М., Карасева О.В., Янюшкина О.Г. и соавт. Бактериемии и инфекции ЦНС у детей, ассоциированные с *Klebsiella pneumoniae*: молекулярно-генетическая характеристика и клинические особенности. Инфекция и иммунитет. 2023;13(6):1117-1128.) DOI: 10.15789/2220-7619-PBA-14482
55. Kutsevalova O.Y., Rozenko D.A., Kozel Y.Y., Semyanikov V.V., Ausheva T.V., Pustovaya I.V., et al. Etiological characteristics in causative agents of infectious complications in cancer patients. Antibiotiki i himioterapija. 2022;67(5-6):30-38. Russian. (Куцевалова О.Ю., Розенко Д.А., Козель Ю.Ю., Семяников В.В., Аушева Т.В., Пустовая И.В. и соавт. Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(5-6):30-38.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38
56. Rudnov V.A., Bagin V.A., Belsky D.V., Astafyeva M.N., Nevskaya N.N., Kolotova G.B., et al. Ventilator-associated lower respiratory tract infections: etiology and diagnosis. Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2021;23(1):17-25. Russian. (Руднов В.А., Багин В.А., Бельский Д.В., Астафьева М.Н., Невская Н.Н., Колотова Г.Б. и соавт. Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(1):17-25.) DOI: 10.36488/смас.2021.1.17-25
57. Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V. Phenotypic and genetic characteristics of antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in hospitals of Nizhny Novgorod. Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2022;24(3):268-272. Russian. (Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(3):268-272.) DOI: 10.36488/смас.2022.3.268-272
58. Shirokova I.Ju., Kovalishena O.V., Baljakina N.A., Illarionova T.V. Assessment of the prevalence of antibacterial resistance genes in clinical strains of *K. pneumoniae* over long-term dynamics. Proceedings of the First Russian Congress on Medical Microbiology and Infectology Moscow, Russia; March 2-3, 2023. P. 25. Russian. (Широкова И.Ю., Ковалишена О.В., Балякина Н.А., Илларионова Т.В. Оценка распространенности генов резистентности к антибактериальным препаратам клинических штаммов *K. pneumoniae* в многолетней динамике. Материалы Первого Российского конгресса по медицинской микробиологии и инфектологии. Москва, Россия. 2-3 марта 2023 г. Стр. 25.)
59. Kuznetsova M.V., Sergevnin V.I., Mikhailovskaya V.S., Kudryavtseva L.G., Pegushina O.G. Microbiological and molecular genetic characteristics of *Klebsiella pneumoniae* isolates, extracted under conditions of cardiac surgery hospital. Russian Journal of Infekcija i immunitet. 2024;14(1):103-114. Russian. (Кузнецова М.В., Сергеевнин В.И., Михайловская В.С., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в условиях кардиохирургического стационара. Инфекция и иммунитет. 2024;14(1):103-114.) DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-15631
60. Hajdarshina N.Je., Bahareva L.I., Terent'eva S.M., Antipina K.A., Titova M.V. Carbapenemases of *Klebsiella pneumoniae* isolated from autopsy material of patients with COVID-19. Proceedings of the XXIV International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology. Moscow, Russia; May 25-27, 2022. Kliniceskaa mikrobiologija i antimikrobnaa himioterapija. 2022;24(Suppl. 1):45. Russian. (Хайдаршина Н.Э., Бахарева Л.И., Терентьева С.М., Антипина К.А., Титова М.В. Карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из секционного материала от пациентов с COVID-19. Материалы XXIV международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. Москва, Россия; 25-27 мая 2022 г. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(Прил. 1):45.)
61. Kolotova O.N., Kataeva L.V., Vakarina A.A., Stepanova T.F., Stepanova K.B. Microbial associations for pneumonia causative agents and level of their resistance to antimicrobial drugs during a new coronavirus infection pandemic. Infekcija i immunitet. 2023;13(6):1069-1078. Russian. (Колотова О.Н., Катаева Л.В., Вакарина А.А., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б. Микробные ассоциации возбудителей пневмоний и уровень их резистентности к антимикробным препаратам в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2023;13(6):1069-1078.) DOI: 10.15789/2220-7619-MAF-17541
62. Shamaeva S.Kh., Markova V.N., Zolotareva A.G., Alekseeva S.A., Nogovicina A.G., Petrova S.M. Analysis of monitoring of carbapenem-resistant strains of Enterobacterales for the period 2016-2022. Proceedings of the XXVIII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «High-tech Laboratory Technologies for Clinical Medicine». Moscow, Russia; March 20-22, 2023. P. 212. Russian. (Шамаева С.Х., Маркова В.Н., Золотарева А.Г., Алексеева С.А., Ноговицына А.Г., Петрова С.М. Анализ мониторинга карбапенемрезистентных штаммов Enterobacterales за период 2016-2022 гг. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции «Научные лабораторные технологии для клинической медицины». Москва, Россия. 20-22 марта 2023 г. Стр. 212.)
63. Gorbich Yu.L., Karpov I.A., Gorbich O.A., Levshina N.N., Rudenkova T.V. Carbapenemases of extremely drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with sepsis. Proceedings of the XXIV International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology. Moscow,

- Russia; May 25-27, 2022. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(Suppl. 1):15. Russian. (Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Горбич О.А., Левшина Н.Н., Руденкова Т.В. Карбапенемазы экстремально устойчивых *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с сепсисом. Материалы XXIV международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. Москва, Россия; 25-27 мая 2022 г. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(Прил. 1):15.)
64. Antonova E.G., Zhiltsov I.V. Detection of carbapenemase production by various molecular classes in nosocomial *Klebsiella pneumoniae* strains. Proceedings of the XXIV International IACMAC Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology. Moscow, Russia; May 25-27, 2022. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(Suppl. 1):10. Russian. (Антонова Е.Г., Жильцов И.В. Выявление продукции карбапенемаз различных молекулярных классов нозокомиальными штаммами *Klebsiella pneumoniae*. Материалы XXIV международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. Москва, Россия; 25-27 мая 2022 г. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(Прил. 1):10.)
65. Naser N.R., Shlyapnikov S.A. Possibilities for optimization of antibacterial therapy of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales. Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2023;18(1):91-93. Russian. (Насер Н.Р., Шляпников С.А. Оптимизация антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2023;18(1):91-93.) DOI: 10.25881/20728255_2023_18_1_91
66. Ivanov F.V., Gumilevskii B.Y., Kotiv B.N., Melnikova Y.V. Application of genodiagnosics to improve the efficacy of antibiotic therapy of secondary widespread peritonitis. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2023;12(138). Russian. (Иванов Ф.В., Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н., Мельникова Ю.В. Применение генодиагностики для повышения эффективности антибактериальной терапии вторичного распространенного перитонита. Международный научно-исследовательский журнал. 2023;12(138).) DOI: 10.23670/IRJ.2023.138.49
67. Samoilova A.A., Kraeva L.A., Likhachev I.V., Rogacheva E.V., Mikhailov N.V., Egorova S.A., et al. Phenotypical and genotypical assessment of resistance of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains. *Immunologija, allergologija, infektologija*. 2022;1:25-31. Russian. (Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачев Е.В., Михайлов Н.В., Егоров С.А. и соавт. Фенотипическая и генотипическая оценка резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы. Иммунология, аллергология, инфектология. 2022;1:25-31.) DOI: 10.14427/jipai.2022.1.25
68. Bozhkova S.A., Gordina E.M., Shneider O.V., Rukina A.N., Shabanova V.V. Resistance of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients with orthopedic infection. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2020;22(1):47-52. Russian. (Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(1):47-52.) DOI: 10.36488/стас.2020.1.47-52
69. Avdeeva A.A., Ageevets V.A., Sulian O.S., Chulkova P.S., Gostev V.V., Ageevets I.V., et al. Characteristics of carbapenemase-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates showing MIC of meropenem ≤ 8 mg/L. Proceedings of the X All-Russian Remote Scientific and Practical Conference «Microbiology in Modern Medicine». Kazan, Russia; June 15, 2022. P. 15. Russian. (Авдеева А.А., Агеевец В.А., Сулян О.С., Чулкова П.С., Гостев В.В., Агеевец И.В. и соавт. Характеристика изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, но с МПК меропенема ≤ 8 мг/л. Материалы X Всероссийской заочной научно-практической конференции «Микробиология в современной медицине». Казань, Россия; 15 июня 2022 г. Стр. 15.)
70. Hajrullina A.R., Samojlova A.A., Dmitriev K.A., Kraeva L.A., Gladin D.P. Types of carbapenemase isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated in multiprofile hospitals in St. Petersburg. Proceedings of the XIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after academician V.I. Pokrovsky «Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats». Moscow, Russia; May 24-26, 2021. M: Medical Marketing Agency. 2021. P. 159. (Хайруллина А.Р., Самойлова А.А., Дмитриев К.А., Краева Л.А., Гладин Д.П. Типы карбапенемаз изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербург. Материалы XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». Москва, Россия. 24-26 мая 2021 г. М: Медицинское маркетинговое агентство. 2021. Стр. 159.)