

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 579.61

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96

## Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области

О.Ю. Куцевалова<sup>1</sup>, И.О. Покудина<sup>2</sup>, Д.А. Розенко<sup>1</sup>, Д.В. Мартынов<sup>3</sup>, М.Ю. Каминский<sup>4</sup><sup>1</sup>Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия<sup>3</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия<sup>4</sup>Городская Больница Скорой Медицинской Помощи, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** провести анализ распространенности штаммов грамотрицательных бактерий - возбудителей инфекционных осложнений, устойчивых к карбапенемам в том числе за счет продукции карбапенемаз, выделенных из различного клинического биоматериала у госпитализированных пациентов стационаров Ростова-на-Дону и области. **Материалы и методы:** исследовали 366 грамотрицательных бактериальных изолятов пациентов из 16 отделений 9 лечебно-профилактических стационаров Ростова-на-Дону и области. Изоляты выделяли традиционным микробиологическим методом. Видовую идентификацию штаммов и чувствительность к антимикробным препаратам определяли на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Нечувствительные к карбапенемам штаммы тестировали на наличие карбапенемаз с помощью CIM-теста. МБЛ выявляли по эффекту подавления их активности в присутствии ЭДТА. Гены МБЛ детектировали ПЦР-РВ тест-наборами «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL». Вывод о продукции БЛРС делали по наличию синергизма цефалоспоринов III—IV поколения с клавулановой кислотой методом двойных дисков. **Результаты:** из 366 исследованных изолятов грамотрицательные бактерии составили 74,2 %: *Klebsiella pneumoniae* — 33,0 %; *Escherichia coli* — 19,0 %; *Acinetobacter baumannii* — 18,0 %; *Pseudomonas aeruginosa* — 15,0 %. Резистентность к карбапенемам обнаружена у 90,9 % штаммов *A.baumannii*, более 50,0 % *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae*. Продукция бета-лактамаз расширенного спектра детектирована у более чем 90,0 % *K.pneumoniae* и у около 80,0 % *E.coli*. У изолятов *A.baumannii* и *K.pneumoniae* было выявлено наличие генов группы OXA и NDM, у *P.aeruginosa* — группы VIM. **Заключение:** энтеробактерии устойчивые к бета-лактамам, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы являются одними из ведущих возбудителей инфекционных осложнений в стационарах Ростова-на-Дону и области, практически не уступая по частоте встречаемости бактериям рода *Acinetobacter* spp. и *P.aeruginosa*. Это определяет важность детекции механизмов резистентности не только для назначения оптимальной этиотропной терапии, но и для эпидемиологического контроля распространения резистентных штаммов и разработки мероприятий инфекционного контроля.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, грамотрицательные бактерии,  $\beta$ -лактамы, карбапенемазы.

**Для цитирования:** Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91-96. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96

**Контактное лицо:** Ольга Юрьевна Куцевалова, Olga\_Kutsevalova@mail.ru.

## Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region

O.Yu. Kutsevalova<sup>1</sup>, I.O. Pokudina<sup>2</sup>, D.A. Rozenko<sup>1</sup>, D.V. Martynov<sup>3</sup>, M.Yu Kaminsky<sup>4</sup><sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia<sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia<sup>3</sup>Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia<sup>4</sup>City hospital of emergency medical care, Rostov-on-Don, Russia

51602 «Military Clinical Hospital Russian» Defense Ministry, Russia

**Objectives:** to analyze the prevalence of strains of gram-negative bacteria - pathogens of infectious complications resistant to carbapenems, including through the production of carbapenemases isolated from various clinical biomaterials in hospitalized

patients of hospitals in the city of Rostov-on-Don. **Materials and methods:** 366 gram-negative bacterial isolates were studied, from patients from 16 wards, 9 treatment-and-prophylactic institutions of the city of Rostov-on-Don and the region. The study was conducted by traditional microbiological method. Species identification of strains and sensitivity to antimicrobial drugs were determined on a Vitek 2 automatic analyzer (BioMerieux, France). The strains insensitive to carbapenems were tested for the presence of carbapenemases using CIM-test. MBL was detected by the effect of suppression of their activity in the presence of EDTA. MBL genes were detected by PCR-RV test kit "AmpliSens MDR MBL-FL", "AmpliSens MDR KPC/OXA-48-FL". The conclusion about the production of BLRS was made by the presence of synergism of cephalosporins of III-IV generation with clavulanic acid by the method of double discs. **Results:** of the 366 isolates tested, gram-negative bacteria accounted for 74.2 %: *Klebsiella pneumoniae* — 33.0 %, *Escherichia coli* — 19.0 %, *Acinetobacter baumannii* — 18.0 %, *Pseudomonas aeruginosa* — 15.0 %. Resistance to carbapenems was detected in 90.9 % of *A.baumannii* strains, more than 50 % of *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae*. LBR production was detected in more than 90 % of *K.pneumoniae* and about 80 % of *E. coli*. In *A. baumannii* and *K.pneumoniae* isolates, the presence of OXA and NDM genes was found, and in *P.aeruginosa*, VIM groups. **Conclusion:** enterobacteria resistant to beta-lactams, producing extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases are one of the leading causative agents of infectious complications in hospitals of Rostov-on-don and the region, almost not inferior in frequency of occurrence of bacteria of the genus *Acinetobacter* spp. and *P.aeruginosa*. This determines the importance of detection of resistance mechanisms not only for the purpose of optimal etiotropic therapy, but also for epidemiological control of the spread of resistant strains and the development of infection control measures.

**Key words:** antibiotic resistance, gram-negative bacteria,  $\beta$ -lactams, carbapenemases

**For citation:** Kutsevalova O.Yu., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky M.Yu. modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov Region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):91-96. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-91-96

**Corresponding author:** Olga Yu. Kutsevalova, Olga\_Kutsevalova@mail.ru.

## Введение

Н а сегодняшний день гнойно-воспалительные осложнения, вызванные аэробными грамотрицательными возбудителями, являются серьёзной проблемой для российских стационаров, в частности для отделений реанимации гнойной хирургии. Осложнения, обусловленные грамотрицательными бактериями, вызывают наибольшие сложности при выборе антибиотикотерапии. Это связано с особенностями механизмов устойчивости к антибиотическим препаратам, которые ведут к формированию полирезистентных штаммов [1-6]. По данным литературы, у некоторых штаммов энтеробактерий зарегистрировано наличие одновременно нескольких  $\beta$ -лактамаз и дополнительных механизмов устойчивости, таких как снижение проницаемости наружной мембраны.

Эффективной антибиотикотерапии препятствует рост антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных осложнений. Помочь в данной ситуации может знание основных механизмов резистентности возбудителей, микробиологический мониторинг и разработка протоколов эмпирической антибактериальной терапии для каждого конкретного стационара.

Одной из актуальных проблем является устойчивость бактерий к  $\beta$ -лактамным антибиотикам, в частности к карбапенемам. Распространение среди энтеробактерий бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) привело к резистентности к цефалоспорином III—IV поколений. Сложившаяся ситуация способствовала активному использованию карбапенемных препаратов. Но врачи столкнулись с новой проблемой, связанной с резистентностью к карбапенемам. Значимый рост резистентности

к карбапенемным препаратам, в том числе и за счет продукции ферментов металло- $\beta$ -лактамаз (МБЛ), расщепляющих все  $\beta$ -лактамные антибиотики, за исключением азтреонама, распространение БЛРС стали значимой проблемой в клинической практике и химиотерапии инфекций. Ситуация усугубляется тем, что полирезистентные бактерии, продуцирующие БЛРС и карбапенемазы, распространяются во внебольничную среду вызывая внебольничные инфекции, затрудняя проведение ранней адекватной антибактериальной терапии [7-15].

**Цель исследования** — провести анализ распространенности штаммов грамотрицательных бактерий - возбудителей инфекционных осложнений, устойчивых к карбапенемам, в том числе за счет продукции карбапенемаз, выделенных из различного клинического биоматериала у госпитализированных пациентов стационаров Ростова-на-Дону и области.

## Материалы и методы

В исследование включены 366 грамотрицательных бактериальных изолята, собранных в рамках обследования пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 85 лет из 16 отделений 9 лечебно-профилактических стационаров г. Ростова-на-Дону и области в период с марта 2018 г. по апрель 2019 г. Все включенные в исследование изоляты были расценены как нозокомиальные с учетом их вероятной этиологической значимости в развитии инфекционной патологии и соответствия критериям развития нозокомиальной инфекции (развитие инфекции не менее чем через 48 часов после госпитализации, не находившейся в инкубационном периоде и не явившейся следствием предшествующей госпитализации). Исследо-

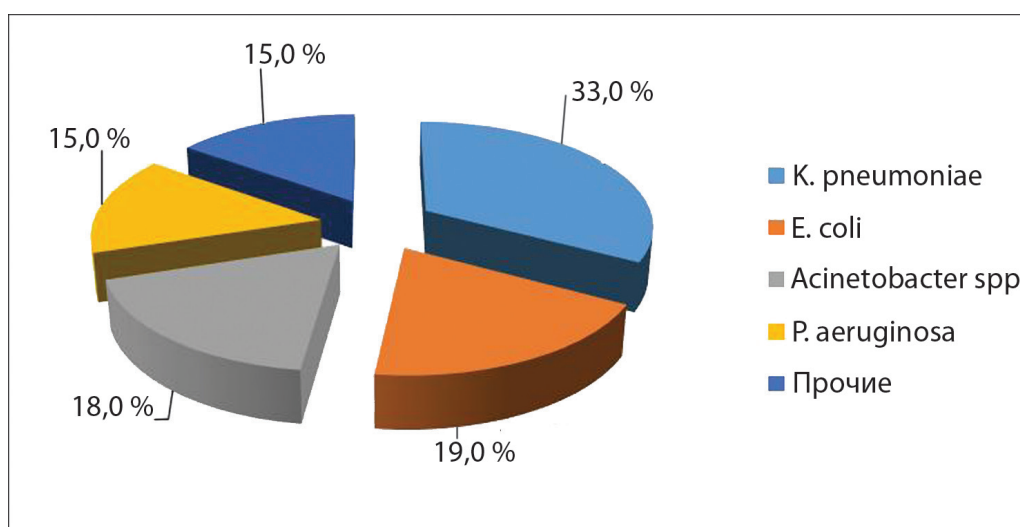


Рисунок 1. Видовой состав возбудителей инфекционного процесса у госпитализированных пациентов Ростова-на-Дону (n=366).

Figure 1. The species composition of the causative agents of the infectious process in hospitalized patients of Rostov-on-Don (n = 366).

ванные изоляты в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций распределились следующим образом: кожа и мягкие ткани — 32 %, брюшная полость — 11 %, дыхательная система — 42 %, инфекции крови — 7 %, прочие — 6 %.

Изоляты выделяли классическими бактериологическими методами с использованием стандартных селективных и дифференциально-диагностических сред для энтеробактерий. Видовую идентификацию штаммов и чувствительность к антибиотикам проводили на автоматическом анализаторе Vitek 2 (BioMerieux, Франция).

Чувствительность изолятов интерпретировали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» Версия 2018-03 [16]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 и *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* ATCC®700603.

Критерием включения изолятов в исследование генетических детерминант резистентности было снижение чувствительности хотя бы к одному из карбапенемов (имипенему, эртапенему, меропенему) и результаты тестирования на наличие продукции карбапенемаз с помощью СИМ-теста (carbapenemin ictivation method) [17].

Выявление продукции металло-β-лактамаз осуществляли фенотипическим методом, основанном на эффекте подавления активности МБЛ в присутствии ЭДТА. Штаммы, резистентные к карбапенемам, тестировали на наличие генов, кодирующих продукцию металло-β-лактамаз, методом ПЦР-РВ тест-наборами «АмплиСенс MDR MBL-FL» (IMP, NDM, VIM) и «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» (разработанных ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). В качестве положительных контролей использовали штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* с заведомо установленной продукцией карбапенемаз.

Вывод о продукции БЛРС делали по наличию синергизма цефалоспоринов III-IV поколения (цефепима и цефтазидима) с клавулановой кислотой с помощью метода двойных дисков.

В ходе исследования чувствительности выделенных изолятов к β-лактамам антибиотикам, установлено, что наибольший уровень резистентности к карбапенемам (имипенему и меропенему) обнаружен у штаммов *A. baumannii*, который составил 90,9 % к обоим препаратам. Исследование с помощью ПЦР метода этих изолятов *A. baumannii* позволило обнаружить гены приобретенных карбапенемаз относящихся к группам OXA-40. У одного штамма было зарегистрировано наличие гена МБЛ группы NDM.

Доля нечувствительных штаммов синегнойных палочек в нашем исследовании составила 58,2 % и 54,5 % к имипенему и меропенему соответственно. Среди штаммов *P. aeruginosa* с возможной продукцией карбапенемаз по результатам СИМ-теста и фенотипического теста с ЭДТА, с помощью ПЦР-метода было обнаружено наличие генетических детерминант, относящихся к VIM-группе, кодирующих металло-β-лактамазы.

Для энтеробактерий, наиболее высокие показатели нечувствительности к карбапенемам (эртапенему, имипенему и меропенему) наблюдались среди изолятов *K. pneumoniae* — 58,3 %, 53,3 % и 55,8 % соответственно. Продукция карбапенемаз фенотипическим методом была установлена у 16,8 % изолятов *K. pneumoniae* и 1,4 % — *E. coli*. Основным типом карбапенемаз среди этих штаммов были ферменты группы OXA-48, относящиеся к сериновым карбапенемазам класса D. В единичных случаях среди изолятов *K. pneumoniae* встречались штаммы, продуцирующие металло-β-лактамазы группы NDM.

Следует отметить, что у подавляющего большинства исследованных изолятов *K. pneumoniae* так же наблюда-

ся высокий уровень резистентности к цефалоспорином. В частности к цефепиму — 95,0 %, цефотаксиму — 96,7 %, при этом продукция БЛРС методом двойных дисков была выявлена у 93,3 %. Среди изолятов *E. coli*, уровень резистентности к цефепиму составил 79,7 %; к цефотаксиму — 84,1 %; за счет продукции БЛРС устойчивость реализуется у 76,8 %. Бактерии, продуцирующие БЛРС рассматривались как резистентные ко всем пенициллинам, цефалоспорином. Нередко регистрировалась резистентность к аминогликозидам и фторхинолонам за счет ассоциированной полирезистентности.

### Обсуждение

В сложившейся ситуации с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей, в том числе к цефалоспорином, карбапенемы долгое время оставались препаратами выбора для лечения тяжелых инфекций. Полученные данные свидетельствуют о том, что проблема циркуляции штаммов *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, обладающих множественной устойчивостью к антимикробным препаратам, в том числе к карбапенемам и цефалоспорином, становится актуальной и для нашего региона.

Данное исследование позволило установить, что устойчивость к карбапенемам у исследованных возбудителей реализуется с помощью различных механизмов, в том числе за счет наиболее важного из них — действия карбапенемаз и оксациллиназ, в частности ферментов группы OXA и NDM. Генетические детерминанты этих ферментов были детектированы у *K. pneumoniae* (OXA-48 и NDM) и *Acinetobacter spp* (OXA-40 и NDM). Особую опасность представляют штаммы, продуцирующие металло-β-лактамазы группы NDM, которые являются наиболее распространенным типом металло-β-лактамаз и гидролизуют почти все клинически используемые β-лактамы антибиотиков [18].

Также показана широкая распространенность в стационарах г. Ростова-на-Дону штаммов-продуцентов БЛРС: у *K.pneumoniae* они были детектированы в 93,3 % случаев, у *E. coli* в — 76,8 %.

Сложившаяся ситуация требует современных методов микробиологической диагностики: использование современных критериев определения чувствительности к антимикробным препаратам, внедрение фенотипических методов исследования чувствительности. С помощью фенотипических тестов можно получить достоверную информацию еще до проведения молекулярно-генетических методов.

Перспективы разработки новых антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций выглядят удручающе. В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые представила перечень резистентных микроорганизмов, представляющих наибольшую опасность и требующих внедрения новых активных антимикробных препаратов (АМП). Первоочередными в данном перечне являются карбапенеморезистентные штаммы грамотрицательных бактерий (*A.baumannii*, *P.aeruginosa* и энтеробактерии с продукцией БЛРС и карбапенемаз [19–20]).

В рамках эпидемиологического исследования «Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales

и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму/авибактаму в России с помощью диско-диффузионного метода» протестированы 109 штаммов, полученных из стационаров г. Ростова-на-Дону и области. Результаты показали, высокий уровень активности *in vitro* (93,6 %) в отношении изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa*. Исключение составили 6,4 % штаммов с вероятной продукцией МБЛ. Данное эпидемиологическое исследование продолжается.

### Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о высоком уровне резистентности к цефалоспорином и карбапенемам среди госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий и, что особенно настораживает, о распространенности штаммов, продуцирующих карбапенемазы среди представителей Enterobacterales в стационарах Ростова-на-Дону и области. Такая ситуация ведет к неизбежному росту числа случаев неэффективной терапии, росту антибиотикорезистентности и необходимости использования новых антибактериальных препаратов.

Энтеробактерии являются одними из ведущих возбудителей инфекционных осложнений в стационарах Ростова-на-Дону, практически не уступая по частоте встречаемости бактериям *A.baumannii* и *P.aeruginosa*. Система микробиологического мониторинга к карбапенемам и другим антибактериальным препаратам и их рациональное применение остается актуальной, поскольку являются важными факторами, способствующими сдерживанию роста распространенности карбапенемаз и сохранению активности антибиотиков. Учитывая быстрое распространение карбапенемаз-продуцирующих штаммов и разнообразие карбапенемаз, на сегодняшний день микробиологическая лаборатория приобретает особое значение. Назначения антибактериальных препаратов должны основываться на результатах микробиологической диагностики. Наличие в клинических микробиологических лабораториях методов выявления продукции БЛРС и карбапенемаз необходимо для эффективного инфекционного контроля. Микробиологический мониторинг формирования антибиотикорезистентности является важным методом оценки эффективности антибиотикотерапии и возможности эмпирического назначения антибактериальных химиопрепаратов. Детекция механизма резистентности бактерий к карбапенемам важна и способствует как в назначении оптимальной этиотропной терапии пациенту, так и для эпидемиологического мониторинга распространения резистентных штаммов, мероприятий инфекционного контроля.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Благодарности:* Пановой Н.И., Геворкян Ю.А., Петренко Н.А, Шульман С.Г., Марыкову Е.А., Златник Е.Ю.



## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Шаталова Е.В., Парахина О.В., Красноухов А.И. Значимость микробиологического мониторинга в современной системе профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // *Антибиотики и химиотерапия*. - 2017. - Т. 62. № 11-12. - С. 35-38.
2. Вильямс Д. Резистентность к бета-лактамам антибиотикам // *Антибиотики и химиотерапия*. - 1997. - Т. 42, № 10. - С. 5-9.
3. Яковлев С.В. Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами // *РМЖ*. - 2005. - №5. - С. 278
4. Бисекенова А.Л., Адамбеков Д.А., Рамазанова Б.А., Чакемова Г.С. Этиологическая структура инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами в хирургический стационарах г. Алматы и профиль их антибиотикорезистентности // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. - 2016. - № 4. - С. 120-124.
5. Витик А.А., Суханова Н.В., Пыленко Л.Н. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в гнойно-септическом отделении анестезиологии и реанимации // *Университетская медицина Урала*. - 2017. - Т. 3. № 2 (9). - С. 40-44.
6. Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области // *Антибиотики и химиотерапия*. - 2018. - 63. - С.11—12
7. Крыжановская О.А. Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2016. - 119 с.
8. Покудина И.О., Коваленко К.А. Распространенность и вклад в антибиотикоустойчивость  $\beta$ -лактамаз у амбулаторных изолятов *Klebsiella pneumoniae* // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2016. - №12. - С.295-298
9. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. // *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. - 2017. - Т. 19. №1. - С.37-41.
10. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. // *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. - 2017. - Т. 19. - № 1. - С.49-56.
11. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Surveillance report <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011>
12. Gupta N., Limbago B.M., Patel J.B., Kallen A.J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention // *Clin Infect Dis*. - 2011. - V.53. - P. 60-67.
13. Breidenstein E.B., de la Fuente-Nunez C., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance // *Trends Microbiol*. - 2011. - V.19(8). - P.419-426.
14. Shatalova EV, Parakhina OV, Krasnoukhov AI. The significance of microbiological monitoring in the modern system of prevention of infections associated with the provision of medical care. *Antibiotics and chemotherapy*. 2017;62(11-12):35-38. (in Russ.)
15. Williams D. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Antibiotics and chemotherapy*. 1997;42(10):5-9. (in Russ.)
16. Yakovlev SV. Optimization of empirical antibacterial therapy of nosocomial infections caused by gram-negative microorganisms. *RMJ*. 2005;(5):278. (in Russ.)
17. Bisekenova AL, Adambekov DA, Ramazanova BA, Chakemova GS. The etiological structure of infections caused by gram-negative microorganisms in surgical hospitals in Almaty and the profile of their antibiotic resistance. *Bulletin of the KSMA I.K. Akhunbaeva*. 2016;4:120-124. (in Russ.)
18. Vitik AA, Sukhanova NV, Pylenko LN. Etiology and antibiotic resistance of pathogens of nosocomial infections in the purulent-septic department of anesthesiology and intensive care. *University Medicine of the Urals*. 2017;3(9):40-44. (in Russ.)
19. Kutsevalova OYu, Kit OI, Panova NI, Rozenko DA, Yakubenko SV, Gevorkyan YuA. Current trends in antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial infections in the Rostov region. *Antibiotics and chemotherapy*. 2018;63:11—12. (in Russ.)
20. Kryzhanovskaya OA. Antibiotic susceptibility and carbapenem resistance to *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, isolated from children in the intensive care unit. Abstract of thesis for the degree of candidate of medical sciences. Moscow; 2016. (in Russ.)
21. Pokudina IO, Kovalenko KA. The prevalence and contribution to the antibiotic resistance of  $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* ambulatory isolates. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(12):295-298. (in Russ.)
22. Eidelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Russia: results of the MARAFON 2013-2014 multicenter epidemiological study. *Clinical microbiology, antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(1):37-41. (in Russ.)
23. Eidelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Mikotina AV, et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals in Russia: the results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. *Clinical microbiology, antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(1):49-56. (In Russ.)
24. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Surveillance report <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011>
25. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53:60-67.
26. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol*. 2011;19(8):419-426.
27. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. *Emerg. Infect. Dis*. 2011;17(1):103-106.
28. Yegorova SA, Kaftyreva LA, Lipskaya LV. Enterobacteria cells that produce extended-spectrum beta-lactamase and metallo- $\beta$ -lactamase NDM-1, isolated in hospitals in the Baltic region countries. *Infection and immunity*. 2013;3(1):29-36. (in Russ.)

14. Mulvey M.R., Grant J.M., Plewes K., Roscoe D., Boyd D.A. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada // *Emerg. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 103–106.
15. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Л.В. Липская Л.В. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло-  $\beta$ -лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах балтийского региона // *Инфекция и иммунитет.* - 2013. - Т. 3. - № 1.- С. 29–36.
16. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Вер. 2015-02. Доступно по URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
17. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. // *PLOS One.* – 2015. – V.10: e0123690.
18. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y. et al. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo- $\beta$ -lactamase. // *Nature Communications.* 10. doi: 10.1038/s41467-019-11503-3.
19. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий // *Клиническая микробиология и химиотерапия.* - 2018.- Т. 20.- №1 С.3-14
20. Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е. Генотипический анализ нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* - 2015. - Т. 17. - № 4. - С. 297-300.
16. *Clinical recommendations "Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs"* Ver. 2015-02. Available at URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
17. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLOS One.* 2015;10: e0123690.
18. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y. et al. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo- $\beta$ -lactamase. *Nature Communications.* 10. doi: 10.1038/s41467-019-11503-3.
19. Kozlov RS, Stetsyuk OU, Andreeva IV. Ceftazidim-avibakam: new "rules of the game" against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Wedge microbiology, antimicrobial chemotherapy.* 2018;20(1):3-14. (in Russ.)
20. Solomenny AP, Zubareva NA, Goncharov AE. Genotypic analysis of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;17(4):297-300. (in Russ.)

#### Информация об авторах

**Куцевалова Ольга Юрьевна**, к.б.н., заведующая лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

**Покудина Инна Олеговна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Биомедицина», Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Розенко Дмитрий Александрович**, заведующий отделением, врач анестезиолог реаниматолог Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

**Мартынов Дмитрий Викторович**, к.м.н., заведующий Отделением анестезиологии и реанимации №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Каминский Михаил Юрьевич**, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации №7, врач анестезиолог реаниматолог Городская Больница Скорой Медицинской Помощи, Ростов-на-Дону, Россия.

#### Information about the authors

**Olga Yu Kutsevalova**, PhD Head of the laboratory of clinical Microbiology, bacteriologist, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

**Inna O. Pokudina**, PhD Senior Researcher laboratory «Biomedicine», Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia.

**Dmitry A. Rozenko**, Head of department, anesthesiologist, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

**Dmitry V. Martynov**, PhD Head of the department of anesthesiology and resuscitation N1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Mikhail Yu Kaminsky**, PhD, Head of the department of anesthesiology-resuscitation N7, anesthesiologist, resuscitation specialist, City hospital of emergency medical care, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 9.07.2019

Принято к печати / Accepted: 26.08.2019