

Фенотипическая и генотипическая оценка резистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы

А.А. Самойлова¹, Л.А. Краева^{1,2}, И.В. Лихачев¹, Е.В. Рогачева¹, Н.В. Михайлов^{1,3},
С.А. Егорова¹, Е.А. Шилинг⁴

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург

Phenotypical and genotypical assessment of resistance of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains

A.A. Samoilo¹, L.A. Kraeva^{1,2}, I.V. Likhachev¹, E.V. Rogacheva¹, N.V. Mikhailov^{1,3}, S.A. Egorova¹,
E.A. Shiling⁴

¹ St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg

² S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

³ V.A. Almazov Centre, St. Petersburg

⁴ National Research University ITMO, St. Petersburg

Аннотация

Введение. Появление и глобальное распространение генов устойчивости к антимикробным препаратам, таких как гены бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз в штаммах *Klebsiella pneumoniae*, представляет значительную угрозу здоровью населения. Это связано с тем, что карбапенемы являются последним терапевтическим средством, используемым для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. С эпидемиологической точки зрения, обнаружение карбапенемаз важно, поскольку кодирующие их гены входят в состав плазмид и могут передаваться горизонтально между различными видами бактерий.

Цель исследования — оценить спектр и уровень антибиотикорезистентности карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в стационарах г. Санкт-Петербурга, с помощью фенотипических и генотипических методов.

Материалы и методы. Проведена оценка чувствительности 182 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из проб пациентов, госпитализированных в стационары Санкт-Петербурга в период с 2016 по 2018 гг., к 16 антимикробным препаратам. Резистентность к антимикробным препаратам оценивали методом градиентной диффузии. Гены карбапенемаз детектировали молекулярно-генетическим

Summary

Introduction. The emergence and global spread of antimicrobial resistance genes, such as genes for extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* strains, poses a significant threat to public health. The reason for this is that carbapenems are the latest therapeutic agent used to treat diseases caused by multi-resistant gram-negative bacteria. The detection of carbapenemases is epidemiologically important because ESBL-genes are plasmid-mediated and can be transmitted horizontally among different bacterial species. **The aim** of this research was to assess the spectrum of antibiotic resistance of carbapenemase-producing strains of *K. pneumoniae* circulating in hospitals in St. Petersburg using phenotypic and genotypic methods.

Materials and methods. The susceptibility of *K. pneumoniae* strains (n=182), isolated from samples from patients admitted to hospitals in St. Petersburg in the period from 2016 to 2018, was assessed with 16 antimicrobials. Resistance to antibiotics was assessed by the gradient diffusion method. Carbapenemase genes were detected by molecular (PCR) and phenotypic (CIM) methods.

Results. Most of the strains demonstrated a high percentage of resistance to ticarcillin/clavulanate (96.7%), quinolones (nalidixic acid (91.8%), norfloxacin (91.2%), ciprofloxacin (90.1%), ofloxacin (89%)), III and IV generation cephalosporins (cefotaxime (92.9%), ceftazidime (88.5%),

методом (ПЦР), факт продукции карбапенемаз устанавливали с помощью фенотипического метода (СИМ).

Результаты исследования. Большинство штаммов оказались устойчивыми к тикарциллин/клавуланату (96,7%), а также хинолонам (налиндиксовой кислоте (91,8%), норфлоксацину (91,2%), ципрофлоксацину (90,1%), офлоксацину (89%)), цефалоспорином III и IV поколения (цефотаксиму (92,9%), цефтазидиму (88,5%), цефоперазону (87,9%), цефтриаксону (86,8%), цефепиму (91,2%)), нетилмицину (83,5%) и гентамицину (80,2%). Высокий процент устойчивости исследуемые микроорганизмы показали к амикацину (74,2%), меропенему (72,5%) и имепенему (65,9%). Основным типом карбапенемаз, продуцируемых штаммами *K. pneumoniae*, были металло-бета-лактамазы группы NDM (60,4%) и сериновые карбапенемазы группы OXA-48 (49,5%). Карбапенемазы группы KPC были обнаружены только у 1,1% тестируемых штаммов.

Обсуждение. Результаты исследования демонстрируют высокий уровень резистентности нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* к различным антимикробным препаратам. Таким образом, спектр антимикробных препаратов для лечения клебсиеллезных инфекций значительно сокращается, что может привести к снижению эффективности клинической терапии.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Ключевые слова

Антибиотикорезистентность, *Klebsiella pneumoniae*, карбапенемазы, NDM, OXA-48, KPC.

Введение

Статистические данные последних лет свидетельствуют о том, что в большинстве регионов мира самыми опасными возбудителями оппортунистических инфекционных заболеваний являются нозокомиальные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, обладающие резистентностью к антимикробным препаратам (АМП) [1]. В опубликованном в 2017 г. Всемирной организацией здравоохранения «Глобальном приоритетном списке антибиотикорезистентных бактерий для научных исследований и разработки новых антибиотиков» род *Klebsiella* входит в группу возбудителей бактериальных инфекций с «критически высоким уровнем приоритетности» [2]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), российские штаммы клебсиелл находятся на первом месте в мире по резистентности к фторхинолонам, амоксициллин/клавуланату, цефалоспорином третьего поколения, аминогликозидам, с остаточной чувствительностью к карбапенемам и полимиксинам [3].

Среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в России в 2015–2019 гг., согласно

cefoperazone (87.9%), ceftriaxone (86.8%), cefepime (91.2%), netilmicin (83.5%) and gentamicin (80.2%). The investigated strains showed moderate resistance to amikacin (74.2%), meropenem (72.5%) and imipenem (65.9%). The main type of carbapenemases produced by the studied isolates of *K. pneumoniae* were NDM metallo-beta-lactamases (60.4%) and OXA-48 serine carbapenemases (49.5%). KPC carbapenemases were found in only 1.1% of the strains.

Discussion. The results of the study demonstrate a high resistance level of *K. pneumoniae* nosocomial isolates to various antibiotics. Therefore, the range of antimicrobials for treatment of *Klebsiella* infections is significantly reduced, which can lead to a decrease in the effectiveness of clinical therapy.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Keywords

Antibiotic resistance, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemases, NDM, OXA-48, KPC.

Российской онлайн-платформе анализа данных по антибиотикорезистентности [4], наибольшее количество изолятов было устойчиво к цефотаксиму (89,3%), азтреонаму (85,6%), ципрофлоксацину (85,2%) и цефтазидиму (84,8%). Наибольшую активность сохраняли колистин, имипенем и меропенем (9,5%, 19,6% и 21,1% резистентных штаммов соответственно), однако устойчивость штаммов *K. pneumoniae* к данным АМП стремительно растет. Резистентность к карбапенемам опосредуется различными механизмами: их активным выведением (эффлюкс), нарушением структуры пориновых каналов и ферментативной инактивацией антибиотика за счет продукции карбапенемаз [5]. Плазмидная локализация генов, кодирующих синтез карбапенемаз, обеспечивает быстрое распространение устойчивости к карбапенемам, в результате чего эффективность препаратов данной группы значительно снижается [6].

В соответствии с наиболее распространенной классификацией Ambler (1980) выделяют 4 молекулярных класса бета-лактамаз: А, В, С и D [7]. Ферменты, относящиеся к классам А, С и D, – гидролазы серинового типа, а ферменты клас-

са В – металло-бета-лактамазы, содержащие один или два атома цинка в активном центре [8]. Карбапенемазы класса А включают ферменты различного субстратного профиля: группу KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase), IMI (Imipenem-hydrolyzing) и GES (Guiana extended-spectrum) [9]. Металло-бета-лактамазы (класс В) имеют широкий спектр гидролитической активности и представлены группами IMP (Imipenemase), VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) [10]. Ферменты типа AmpC (молекулярный класс С), характерные для представителей порядка *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa*, демонстрируют преимущественно гидролиз цефалоспоринов. Класс D включает карбапенемазы типа OXA (Oxacillin-hydrolyzing) [7].

В течение последних десятилетий карбапенемы применялись для лечения инфекций, вызываемых устойчивыми к пенициллинам, цефалоспорином и хинолонам штаммами *K. pneumoniae* [11]. В настоящее время наблюдается глобальное распространение карбапенемазо-продуцирующих грамотрицательных бактерий, в особенности *K. pneumoniae*.

Выявление продукции и дифференциация карбапенемаз необходимы для эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями, выбора режима дозирования карбапенемов, эффективного использования новых антибиотиков: комбинаций бета-лактамов АМП с ингибиторами бета-лактамаз (амоксциллин/сульбактам, тикарциллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам и др.) [12]. При этом большинство известных на сегодняшний день ингибиторов бета-лактамаз активны только в отношении бета-лактамаз класса А, в связи с чем необходимы как разработка новых ингибиторов, так и поиск новых комбинаций. Одним из примеров таких препаратов является цефтазидим-авибактам, уже показавший эффективность против карбапенемаз KPC и OXA-48 [13, 14].

Цель настоящей работы – оценить спектр антибиотикорезистентности карбапенемазо-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в стационарах г. Санкт-Петербурга, с помощью фенотипических и генотипических методов.

Материалы и методы

В работе исследовали штаммы *K. pneumoniae* (n=182), выделенные из проб биоматериалов от пациентов, госпитализированных в период с 2016 по 2018 гг. в стационары Санкт-Петербурга.

Идентификацию изолятов до вида проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием спектрометра Microflex LRF и программным обеспечением «Biotyper RTC» (Bruker Daltonik, Германия). Значения Score $\geq 2,0$ принимали в качестве критерия надежной видовой идентификации.

В ходе работы оценивали чувствительность всех штаммов к 16 антимикробным препаратам разных химических групп: аминогликозиды (амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин), карбапенемы (имипенем и меропенем), пенициллины (тикарциллин/клавуланат), хинолоны (налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефепим). Резистентность к перечисленным АМП оценивали с использованием M.I.C.E.-полосок (Oxoid, Великобритания) в соответствии с рекомендациями EUCAST раздела «Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters» (версия 12.0) [15] и российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2021-01) [16].

Фенотипическое выявление продукции карбапенемаз проводили методом инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [17]. Детекцию генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48, а также металло- β -лактамаз групп NDM, IMP, VIM осуществляли с использованием ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс MDR-MBL-FL», «АмплиСенс MDR-KPC/OXA-48-FL». Выделение ДНК из исследуемых штаммов проводили с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Пробоподготовку и постановку ПЦР проводили согласно инструкции производителя наборов реагентов.

Для статистической обработки полученных данных использовали U-критерий Манна-Уитни с применением программного пакета Microsoft Excel. Выбранный уровень статистической значимости составлял 5%.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение чувствительности нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* к АМП продемонстрировало высокий уровень антибио-

тикорезистентности исследуемых штаммов. В ходе работы была оценена чувствительность 182 изолятов *K. pneumoniae* к 16 АМП. Профиль антимикробной резистентности исследуемых штаммов представлен на рисунке 1.

Все изоляты *K. pneumoniae* (100%) были резистентны к тобрамицину. Большинство штаммов *K. pneumoniae* были устойчивы к тикарциллин/клавуланату (96,7%), цефотаксиму (92,9%), налидиксовой кислоте (91,8%), норфлоксацину (91,2%), цефепиму (91,2%), ципрофлоксацину (90,1%), офлоксацину (89%), цефтазидиму (88,5%), цефоперазону (87,9%), цефтриаксону (86,8%), нетилмицину (83,5%) и гентамицину (80,2%). Высокий процент устойчивости исследуемые изоляты проявили по отношению к амикацину (74,2%), меропенему (72,5%) и имипенему (65,9%). Среди изолятов *K. pneumoniae* доля штаммов с множественной лекарственной

устойчивостью (т.е. устойчивостью к АМП как минимум из трех различных групп антибиотиков) составила 50%.

При молекулярно-генетическом исследовании штаммов *K. pneumoniae* наличие генов карбапенемаз выявлено у 163 изолятов (89,6%). VIM были обнаружены у 1 штамма (0,55%), KPC – у 2 штаммов (1,1%), NDM были обнаружены у 110 изолятов (60,4%), OXA-48 – у 90 изолятов (49,5%), а одновременно NDM и OXA-48 – у 40 штаммов (21,9%) (рис. 2). Метод инактивации карбапенемов показал положительный результат для всех изолятов, обладающих генами карбапенемаз. Профили резистентности к АМП не зависели от вида продуцируемой карбапенемазы.

Распределения исследуемых штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы NDM, OXA-48 и одновременно NDM и OXA-48, по минимальной подавляющей концентрации

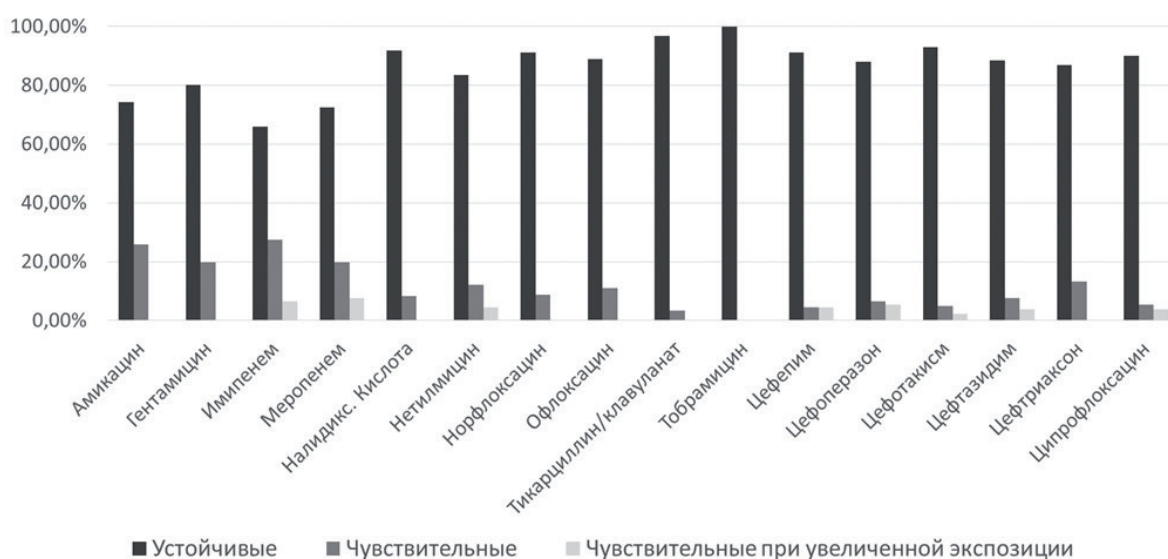


Рис. 1. Профиль антимикробной резистентности штаммов *K. pneumoniae* (n=182)

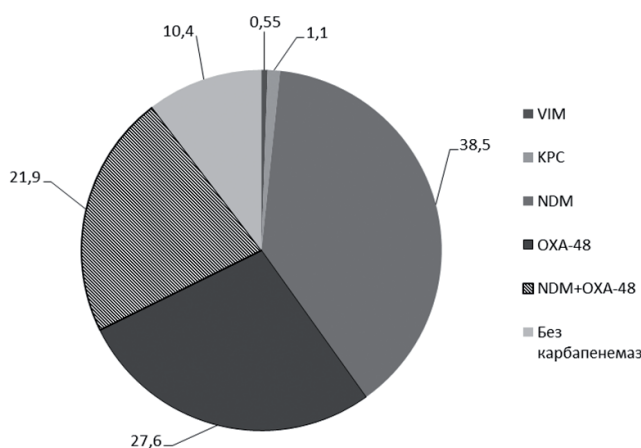


Рис. 2. Распределение генов карбапенемаз для штаммов *K. pneumoniae* (n=182)

(МПК) меропенема и имипенема представлены на рисунках 3 и 4 соответственно.

Все штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие две карбапенемазы (NDM и OXA-48), имели МПК меропенема 16 мкг/мл и выше, имипенема – 32 мкг/мл и выше. Среди штаммов, продуцирующих одну карбапенемазу, встречались штаммы, чувствительные к карбапенемам (МПК ниже 2 мкг/мл) или чувствительные при повышенной экспозиции (МПК 4-8 мкг/мл для меропенема и МПК 4 мкг/мл для имипенема). Доля чувствительных к меропенему штаммов, продуцирующих карбапенемазу NDM, составила 2,7%, OXA-48 – 4,4%, а чувствительных при повышенной экспозиции – 5,5% и 8,9% соответственно. Доля чувствительных к имипенему штаммов, продуцирующих карбапенемазу NDM, составила 6,4%, OXA-48 – 14,4%, а чувствительных при повышенной экспозиции – 4,5% и 7,8% соответственно.

Резистентность грамотрицательных бактерий к группе бета-лактамов антибиотиков достаточно часто выступает показателем множественной лекарственной устойчивости, включающей не только бета-лактамы, но и аминогликозиды, тетрациклины, фторхинолоны, хлорамфеникол и др. [18]. Продукция микроорганизмами бета-лактамаз-расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз резко ограничивает или вовсе исключает возможность применения бета-лактамов антибиотиков, которые представляют основной класс АМП, применяемых для терапии многих тяжелых инфекционных заболеваний [18]. Синтез бактериями БЛРС приобретает все большее распространение, количество резистентных к карбапенемам штаммов стремительно возрастает.

По данным AMRmap [4], резистентность к меропенему среди изолятов *K. pneumoniae* в Российской Федерации возросла с 8,3% в 2014 году до 32,6% в 2018 году. К имипенему в 2014 году были устойчивы 16,4% нозокомиальных штаммов, а в 2018 – 29,8% штаммов; к эртапенему резистентность данного микроорганизма возросла с 35,6% (2014 г.) до 59,9% (2018 г.).

Результаты молекулярно-генетического исследования штаммов *K. pneumoniae* показали, что самым распространенным геном среди карбапенемазопродуцирующих изолятов был ген NDM (60,4%). Полученные данные согласуются с литературными, согласно которым в Санкт-Петербурге среди ответственных за синтез карбапенемаз у *K. pneumoniae* генов преобладает ген *bla*NDM-1 [19]. По результатам эпидемиологического исследования штаммов *Enterobacterales* в России в 2014–2016 гг. [20], основным типом карбапенемаз, продуцируемых изолятами *K. pneumoniae*, были ферменты группы OXA-48, а металло-бета-лактамазы группы NDM были менее распространены.

Полученные в нашем исследовании результаты СИМ-теста коррелируют с данными, полученными при молекулярно-генетическом анализе штаммов *K. pneumoniae*. В руководстве EUCAST по обнаружению механизмов резистентности, имеющих клиническое и эпидемиологическое значение [21], отмечается, что в различных исследованиях СИМ-тест имеет различную эффективность [17, 22, 23]. Основным недостатком молекулярно-генетических методов заключается в том, что они не оценивают экспрессию обнаруженных генов. По этой причине целесообразно параллельно с молекулярными использовать

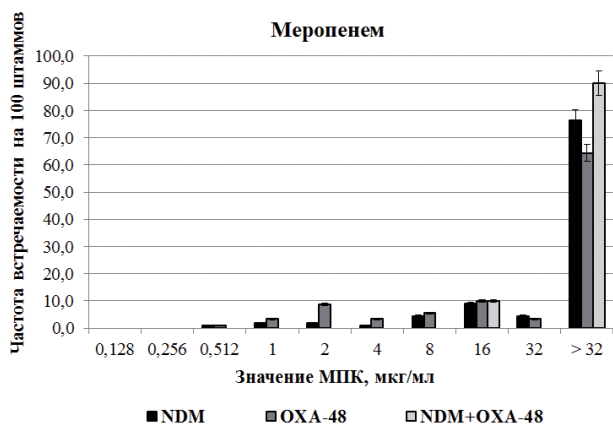


Рис. 3. Распределение штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, по МПК меропенема

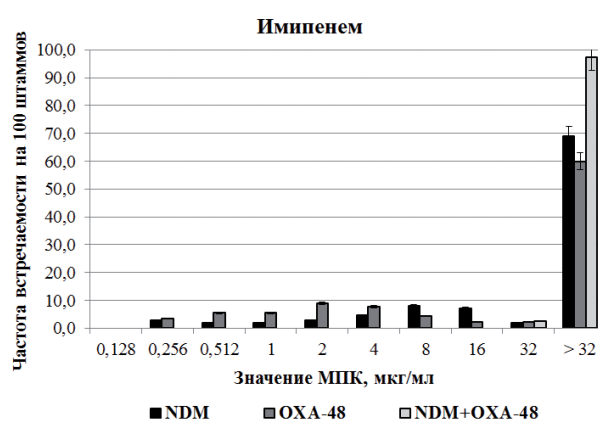


Рис. 4. Распределение штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, по МПК имипенема

фенотипические методы для подтверждения продукции карбапенемаз [10].

Следует отметить, что в настоящее время разработаны тест-полоски для фенотипической детекции карбапенемаз и бета-лактамаз расширенного спектра методом градиентной диффузии [24]. С помощью данных тест-полосок возможно выявление карбапенемаз генетической группы КРС, продукции БЛРС, металло-бета-лактамаз, а также цефалоспориноаз молекулярного класса С (AmpC).

Таким образом, количество АМП для лечения клебсиеллезных инфекций стремительно сокращается. Дальнейшее прогрессирование резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам ставит под вопрос возможность и эффективность лечения тяжелых инфекций.

Заключение

Результаты исследования нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из проб

биоматериала пациентов, госпитализированных в период с 2016 по 2018 гг. в стационары Санкт-Петербурга, демонстрируют высокий уровень устойчивости данного микроорганизма к различным группам АМП. Определение чувствительности количественными методами сохраняет возможность использования карбапенемов при лечении инфекций, вызванных карбапенемазо-продуцирующими штаммами при определенных условиях (повышенная экспозиция, комбинированная терапия).

Таким образом, спектр эффективных в отношении клебсиелл АМП весьма ограничен. Важным остается мониторинг резистентности штаммов *K. pneumoniae* к карбапенемам и другим АМП с целью сдерживания распространения БЛРС и карбапенемаз и сохранения активности антибиотиков последнего резерва, а также разработки новых комбинированных АМП с ингибиторами карбапенемаз и бета-лактамаз.

Литература

1. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопратора И.В. и др. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. КМАХ. 2020; 22(1): 4-19. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.1.4-19>.
2. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed (2017). The first ever list of WHO cataloging clinically relevant multidrug-resistant pathogens in order of priority, according to the current threat to human health, for urgent research and development of new antibiotics. URL: www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/ (10.12.2021).
3. The Center for Disease Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap: Antibiotic resistance (2021). URL: <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. (10.12.2021)
4. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. КМАХ. 2017; 19(2): 84-90.
5. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. Ther Adv Infect Dis. 2016; 3(1):15-21. <https://doi.org/10.1177/2049936115621709>.
6. Effah C.Y., Sun T., Liu S. et al. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2020; 19(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>.
7. Bush K. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. J Infect Chemother. 2013; 19(4): 549-559. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0640-7>.
8. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции. Медицинский журнал. 2012; 2(40): 10-15.
9. Halat D.H., Sarkis D.K., Moubareck C.A. Chapter 5 - Carbapenem-Resistant, Gram-Negative Bacilli: The State of the Art. Antibiotic Resistance. Mechanisms and new antimicrobial approaches (1st ed.). 2016: 93-119. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803642-6.00005-8>.
10. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. КМАХ. 2019; 21(2): 125-133. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>.
11. Garbati M.A., Godhair A.I.A. The growing resistance of *Klebsiella pneumoniae*; the need to expand our antibiogram: case report and review of the literature. Infect. Dis. 2013; 7(1): 8-10. <http://dx.doi.org/10.4314/ajid.v7i1.2>.
12. Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. и др. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном медицинском центре г. Москвы, с помощью секвенирования нового поколения. КМАХ. 2019; 21(1): 69-74.
13. Shields R.K., Potoski B.A., Haidar G., 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.
14. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., 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.
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (2022). URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (10.01.2022).
16. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия-2021-01.
17. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. PLoS One. 2015; 10(3): e0123690.
18. Поляк М.С. Роль микробиологической службы в обеспечении эффективной антибиотикотерапии на современном этапе. Медицинский алфавит. 2014; 3(15): 51-55.
19. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами

K. pneumoniae в Санкт-Петербурге. КМАХ. 2016; 18(3): 196-200.

20. Шайдулина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов *Enterobacterales* в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2016 гг. КМАХ. 2018; 20(4): 362-369.

21. EUCAST Version 2.0. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Sweden: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017, 43 p.

22. Tijet N., Patel S.N., Melano R.G. Detection of carbapenemase activity in *Enterobacteriaceae*: comparison of the carbapenem

inactivation method versus the Carba NP test J Antimicrob Chemother. 2016; 71(1): 274-276.

23. Yamada K., Kashiwa M., Arai K. et al. Comparison of the Modified-Hodge test, Carba NP test, and carbapenemase inactivation method as screening methods for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. J Microbiol Methods. 2016; 128: 48-51.

24. Лихачев И.В., Краева Л.А., Самойлова А.А. и др. Апробация отечественных тест-полосок, предназначенных для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам методом градиентной диффузии (Е-тест). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65(9): 557-561. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-557-561>.

Сведения об авторах

Самойлова Анна Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории биопрепаратов отдела новых технологий, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Телефон: +7(953)-378-87-72, samanta1906@mail.ru.

Краева Людмила Александровна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией медицинской бактериологии, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Телефон: +7(904)-610-21-54, lykraeva@yandex.ru.

Лихачев Иван Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории биопрепаратов отдела новых технологий, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Телефон: +7(921)-423-62-21, liv-dnt@mail.ru.

Рогачева Елизавета Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Телефон: +7(931)-266-36-23, elizvla@yandex.ru.

Михайлов Николай Венерович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биопрепаратов отдела новых технологий, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Телефон: +7(921)-995-80-91, mnv63@yandex.ru.

Егорова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационной работе, старший научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Телефон: +7(911)-959-95-19, egorova72@mail.ru.

Шилинг Евгений Александрович – бакалавр по специальности «Биоинженерия», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО» jenya.shiling@ya.ru.

Поступила 1.03.2022 г.