

- McKinney M.M., Parkinson A. A simple, non-chromatographic procedure to purify immunoglobulins from serum and ascites fluid. *J. Immunol. Meth.* 1987, 96 (2): 271-278.
- Montal M. Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu. Rev. Biochem.* 2010; 79: 591-617.

Поступила 10.04.17

Контактная информация: Загоскина Татьяна Юрьевна, д.м.н.,
664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78, р.т. (3952)22-01-39

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

Е.В.Анганова^{1,2}, А.В.Ветохина^{1,3}, Л.А.Распопина^{1,4}, Е.Л.Кичигина¹, Е.Д.Савилов^{1,2}

СОСТОЯНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск; ³Иркутская областная клиническая больница; ⁴Иркутская областная инфекционная больница

Микроорганизмы *Klebsiella pneumoniae* входят в группу наиболее распространенных клинически значимых патогенов с высоким уровнем антибактериальной устойчивости (ESKAPE). Скорость формирования антибиотикорезистентности штаммами *K. pneumoniae* резко увеличилась и достигла пандемического масштаба. Одним из основных клинически значимых механизмов их антимикробной резистентности является продукция β-лактамаз, группы которых различны в зависимости от региона, страны и стационара. В настоящее время значительная часть нозокомиальных *K. pneumoniae* устойчива к защищенным пенициллинам, цефалоспорином III — IV поколений. Серьезной угрозой системе здравоохранения является рост устойчивости клебсиелл к карбапенемам. В первую очередь, это KPC-, OXA-, NDM-, VIM-, IMP-продуцирующие *K. pneumoniae*. Быстрое распространение в мире карбапенемрезистентных клебсиелл свидетельствует о необходимости международного сотрудничества в рамках контроля за антибиотикорезистентностью. Отмечается увеличение частоты приобретенной резистентности *K. pneumoniae* к не-β-лактамам антибиотикам (фторхинолонам, аминогликозидам). Регистрируются изоляты *K. pneumoniae*, устойчивые к тигециклину, колистину. В целом, проблема антибиотикоустойчивости возбудителей инфекционных заболеваний человека, в т. ч. *K. pneumoniae*, продолжает обостряться. Это серьезнейшая угроза для мирового общественного здравоохранения, которая требует действий во всех государственных секторах.

Журн. микробиол., 2017, № 5, С. 70—77

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, β-лактамазы расширенного спектра, группы антимикробных препаратов

Е.В.Анганова^{1,2}, А.В.Ветохина^{1,3}, Л.А.Распопина^{1,4}, Е.Л.Кичигина¹, Е.Д.Савилов^{1,2}

STATE OF ANTIBIOTICS RESISTANCE OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

¹Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ²Scientific Centre of Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital; ⁴Irkutsk Regional Infectious Hospital, Russia

Klebsiella pneumoniae microorganisms belong to a group of the most prevalent clinically significant pathogens with a high level of antibacterial resistance (ESKAPE). The speed of formation of antibiotics-resistance by *K. pneumoniae* strains has sharply increased and reached pandemic scale. One of the main clinically significant mechanisms of antimicrobial resistance is β -lactamase production, the groups being active depending on the region, country and hospital. Currently, a significant part of nosocomial *K. pneumoniae* is resistant to penicillins, III-IV generation cephalosporins. The growth of resistance of klebsiellae to carbapenems is a serious threat to the health-care system. First of all, KPC-, OXA-, NDM-, VIM-, IMP-producing *K. pneumoniae*. Wide spread of carbapenem-resistant klebsiellae gives evidence on the necessity of international collaboration within the framework of antibiotics resistance control. An increase of frequency of obtained resistance of *K. pneumoniae* to non- β -lactame antibiotics (fluoroquinolones, aminoglycosides) is noted. Isolates of *K. pneumoniae* resistant to tygecyclin, colistin are registered. In general, the problem of antibiotics resistance of causative agents of human diseases including *K. pneumoniae* continues to intensify. This is a serious threat to world public health that requires action in all sectors of the state.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 5, P. 70—77

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, antibiotics resistance, extended spectrum β -lactamases, groups of antimicrobial preparations

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами, в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*. Этот микроорганизм ассоциирован с широким спектром инфекционных заболеваний человека: инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, септицемии, инфекции кожи и мягких тканей и др. [3, 5, 8, 34]. Бактерии семейства Enterobacteriaceae, среди которых преобладают *K. pneumoniae*, являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций [12, 13].

В связи с этим, особенно остро стоит проблема устойчивости данных возбудителей к антимикробным препаратам (АМП) [43]. Микроорганизмы *K. pneumoniae* входят в группу наиболее распространенных патогенов с высоким уровнем устойчивости, которую IDSA — Infectious Diseases Society of America обозначило как «ESKAPE-патогены» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*). Возбудители ESKAPE являются наиболее важными причинами кризиса антибиотикорезистентности [17]. Именно поэтому *K. pneumoniae* отнесены ВОЗ к группе возбудителей с «критически высоким уровнем приоритетности» [47].

Одним из основных клинически значимых механизмов антимикробной резистентности *K. pneumoniae* является выработка β -лактамаз расширенного спектра (ESBL — Extended spectrum beta-lactamases). Распространенность продуцентов ESBL среди нозокомиальных *K. pneumoniae*, по данным разных авторов, варьирует от 45,2% [6] до 81,4% [11] и даже до 90,6% [13]. Изоляты *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, связанной с производством ESBL, выявляют не только у госпитализированных, но также и у амбулаторных пациентов, что способствует распространению ESBL среди здоровых людей и в окружающей среде [10].

В настоящее время имеет место высокий уровень резистентности нозокомиальных *K. pneumoniae* к ингибиторзащищенным АМП, в частности, к амоксициллину/клавуланату, устойчивость к которому в разных стационарах России составляет от 72,8% [9] до 95% (согласно критериям EUCAST — European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [5]. Нозокомиальные *K. pneumoniae* в подавляющем большинстве случаев (77,2 — 99,3%) устойчивы

к цефалоспорином III поколения (цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму) [5, 9]. В последние годы отмечается стремительное распространение ESBL CTX-M-типа (составляющих около 65% всех β -лактамаз), особенностью которых является более высокая способность гидролизовать цефалоспорин IV поколения — цефепим [4, 10, 18], резистентность к которому составляет около 70% [9], достигая 92,8% (по критериям EUCAST) и 93,2% (по критериям CLSI — Clinical laboratory standards institute) [5].

Быстрое распространение ESBL привело к выраженному снижению роли большинства β -лактамов в лечении тяжелых госпитальных инфекций, возрастанию роли и частоты применения препаратов «последней линии» — карбапенемов. Следствием этого стало формирование и распространение резистентности к указанным АМП [1, 20]. По данным ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), в некоторых европейских странах резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам возросла с 4,6% в 2010 г. до 8,3% в 2013 г. В США за 2009 — 2010 гг. в 13% случаев инфекций кровотока и катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Klebsiella*, возбудитель был устойчив к карбапенемам. Экспертами CDC (Centres for Diseases Control) США распространение энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам, рассматривается как одна из наиболее серьезных угроз системе здравоохранения [16, 26]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования в 2011 — 2012 гг. в России нечувствительность к меропенему, имипенему и эртапенему проявляли 2,8%; 8,4% и 14,0% изолятов *K. pneumoniae* соответственно [13]. Согласно исследованиям Б.Р. Гельфанд [5], за период 2007 — 2014 гг. выявлена тенденция увеличения устойчивости нозокомиальных штаммов клебсиелл к карбапенемам: имепенему — с 3,4% до 19,9%, меропенему — с 17,9% до 36,4%.

На сегодняшний день для *K. pneumoniae* актуальными считаются следующие карбапенемазы: КРС (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) (молекулярный класс A), группа ферментов OXA — типа (*Oxacillin-hydrolyzing β -lactamase*) (молекулярный класс D) и группа ферментов NDM — типа (*New Delhimetallo- β -lactomase*) (молекулярный класс B) [1, 5, 28]. Реже выявляют карбапенемазы VIM (*Verona Imipenemase*) и IMP (*Imipenemase*) (класс B).

VIM-продуцирующие *K. pneumoniae* эндемичны для определенных географических территорий, в частности, для Греции. Впервые они были обнаружены в 2002 г. в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) трех больниц в Афинах [27]. В настоящее время доля устойчивых (из числа выделенных) штаммов здесь достигает 62,3% [15]. Спорадические изоляты и небольшие вспышки VIM-продуцирующих *K. pneumoniae* были и в некоторых других странах, причем в ряде случаев был доказан занос этих штаммов из Греции. Так, имеются сообщения о результатах исследования, проведенного в Финляндии: у 25 пациентов, совершивших поездку за пределы Финляндии (преимущественно в Грецию) в 2008-2011 гг., выявили карбапенемазо-продуцирующие энтеробактерии, в т.ч. *K. pneumoniae* [38].

IMP-продуцирующие *K. pneumoniae* впервые были выявлены в 1990-х годах в Японии, затем они распространились в Европе [22]. На сегодняшний день группа генов blaIMP-типа относительно широко распространена, тем не менее, по данным В.А. Агеевец [1], она остается единственной из наиболее значимых, которая пока не обнаружена на территории России.

Ферменты расширенного спектра OXA гидролизуют цефалоспорины III и IV поколений, азтреонам, карбапенемы, устойчивы к ингибиторам (клавулановая кислота и тазобактам) [9]. Наиболее распространены OXA-48-продуцирующие *K. pneumoniae*. Гидролитическая активность OXA-48 у клеб-

сиелл в отношении имипенема примерно в 10 раз выше по сравнению с ОХА-лактамазами у ацинетобактерий [44]. Штамм *K. pneumoniae* с β -лактамазой ОХА-48 с высоким уровнем карбапенемазной активности впервые был выявлен в 2001 г. в Турции [41]. В Европе ОХА-48-позитивный мультирезистентный штамм *K. pneumoniae* впервые выделен во Франции. У данного изолята был обнаружен ген БЛРС (*bla*CTX-M-15), что свидетельствует о комбинированном механизме резистентности к карбапенемам [23]. В России крупная вспышка нозокомиальных инфекций, обусловленных ОХА-продуцирующими *K. pneumoniae*, впервые была зарегистрирована в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в 2010 — 2011 гг. В 2012 г. появилось сообщение о выделении штамма *K. pneumoniae*, продуцирующего карбапенемазу ОХА-типа, в одном из стационаров Санкт-Петербурга [1]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в 25 стационарах 18 городов России, в 2011 — 2012 гг. продукция карбапенемазу ОХА-48 выявлена у 3,7% нозокомиальных *K. pneumoniae* [13].

КРС- β -лактамаза подавляет активность АМП широкого спектра, таких как пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и азтреонам. Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными *K. pneumoniae*, продуцирующими КРС, распространены в ОИТ, представляют большую клиническую проблему и служат причиной высоких показателей смертности [19, 20, 39]. Первая вспышка КРС-продуцентов *K. pneumoniae* произошла в начале XXI в. в США [44]. Позднее продуцентов КРС стали выявлять в Латинской Америке, Израиле, Китае, Греции [7]. Расширению географии КРС-продуцирующих *K. pneumoniae* способствует клональное распространение [32]. Выявление изолятов *K. pneumoniae*, несущих ген *bla*NDM-1 клональных групп продуцентов КРС карбапенемазу (ST258, ST15 и ST273), позволяет предположить множественность случаев заноса этих бактерий на территорию Российской Федерации [1].

Подобно другим металло- β -лактамазам, NDM-1 эффективно гидролизует множество β -лактамов, включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы (за исключением азтреонама). Фермент NDM впервые описан у штамма *K. pneumoniae*, выделенного у больного в одной из клиник Нью-Дели (Индия) [47]. В последующем бактерии с NDM обнаружили более, чем в 40 странах всех континентов [29, 46]. В 2017 г. в США зафиксирован первый в мире случай смерти от *K. pneumoniae*, устойчивой к 26 антибиотикам, доступным в США. Исследование показало, что штамм содержит NDM-1.

В канадской провинции Альберта в 2010 — 2013 гг. было выделено 9 культур *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу, которые оказались нечувствительными к подавляющему большинству АМП. Анализ, проведенный G. Reigano et al. [40], показал, что *K. pneumoniae*, образующие карбапенемазу NDM-1, регулярно заносятся на указанную территорию из Индии.

Эпидемиология продуцентов NDM-1 является предметом пристального внимания ученых всего мира [21, 48]. Причиной этому является быстрое распространение продуцентов NDM-1, в том числе представителей *Enterobacteriaceae*, а также тяжелые последствия инфекций, вызванных этими возбудителями [1, 21, 45, 48].

К карбапенемрезистентности также может привести производство ESBL в сочетании со снижением проницаемости внешней мембраны из-за потери или изменения поринов. Среди карбапенемов наиболее подвержен указанному механизму эртапенем. Так, отсутствие или уменьшение экспрессии двух основных поринов (*OmpK35* и *OmpK36*) у *K. pneumoniae* в сочетании с различными β -лактамазами приводит к ее устойчивости к данному препарату [25].

В последние годы отмечается значительное увеличение частоты встречаемости *K. pneumoniae*, резистентных к АМП других классов [33]. Гены, кодирующие ESBL, обычно располагаются на плазидах вместе с генами, кодирующими резистентность к фторхинолонам, аминогликозидам, триметоприм-сульфаметоксазолу, тетрациклинам, хлорамфениколу. Установлено широкое распространение *K. pneumoniae*, устойчивых к аминогликозидам (амикацину — 30%, нетилмицину — 33%) и фторхинолонам (57%) в ОИТ у детей раннего возраста [6]. В реанимационных и хирургических отделениях количество *K. pneumoniae*, устойчивых к гентамицину и тобрамицину, составляет 50,0 — 75,0%; ципрофлоксацину — 48,3% [9]. По данным Б.Р. Гельфанд [5], имеет место увеличение нечувствительности нозокомиальных штаммов клебсиелл к амикацину с 50,0% в 2007 — 2010 гг. до 88,3% в 2011 — 2014 гг. В европейских странах к фторхинолонам и аминогликозидам резистентны около 20% *K. pneumoniae* из числа выделенных штаммов [15]. В США 16,8% от всех изолированных *K. pneumoniae* резистентны к ципрофлоксацину. Согласно данным корейских исследователей, резистентность этого микроорганизма к ципрофлоксацину за последние годы возросла с 17,7 до 26,5% [30].

Среди новых препаратов, появившихся в клинической практике в последние годы, особое место занимает тигециклин — представитель глицилциклинов, обладающий активностью в отношении резистентных микроорганизмов, в т.ч. продуцирующих ESBL. Эпидемиологическое наблюдение за динамикой антибиотикорезистентности к тигециклину, проводимое в США и странах Европы в 2004 — 2007 гг., показало, что в течение трех лет после внедрения этого препарата в клиническую практику применение тигециклина не сопровождалось распространением резистентности к нему среди бактериальных возбудителей, в т.ч. *K. pneumoniae* [24, 37]. В.А. Агеев [1] показал, что высокорезистентные штаммы *K. pneumoniae*, у которых были выявлены высокие значения минимальной подавляющей концентрации для цефалоспоринов, карбапенемов, аминогликозидов, азтреонама, сохраняли чувствительность к тигециклину. Проводятся исследования по использованию комбинаций тигециклина с другими АМП, в частности, меропенемом, имипенемом, для воздействия на карбапенемрезистентные микроорганизмы [35]. Тем не менее, у некоторых штаммов *K. pneumoniae* может отмечаться приобретенная резистентность к тигециклину, обусловленная гиперпродукцией гена неспецифического активного выведения *AcrAB*, определяющего устойчивость ко многим АМП [9, 42]. По данным разных авторов, в России количество нозокомиальных *K. pneumoniae*, резистентных к тигециклину, существенно варьирует: от 13,0% [9] и 16,1% [13] до 20% [7]. В США к тигециклину резистентны 2,6% (из числа изолированных) штаммов *K. pneumoniae* [43].

Эксперты отмечают, что одним из последних рубежей борьбы с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, в т.ч. обусловленными *K. pneumoniae*, является колистин, относящийся к классу полимиксинов, которые ВОЗ относит к критически важным АМП. Тем не менее, несмотря на то, что резистентность к полимиксинам пока остается большой редкостью, в последнее время появились публикации об устойчивости к колистину. Согласно данным о состоянии антибиотикорезистентности, представленных ECDC в 2014 г., в целом по странам Евросоюза резистентность к колистину у *K. pneumoniae* достигает уровня 5% [31]. В 2015 г. в Китае обнаружили ген устойчивости к колистину (*MCR-1*) у нескольких десятков штаммов *Escherichia coli* из образцов, полученных на свиноферме, а также из сырой свинины и курицы в местных магазинах и из образцов, взятых у пациентов медицинских клиник. В последнем случае ген был выявлен и у штамма *K. pneumoniae*, который, по всей вероятности,

получил MCR-1 от кишечной палочки путем горизонтального переноса [36]. В последующем бактерии, имеющие подобный механизм, были обнаружены в Нидерландах, Лаосе, Малайзии, Португалии, Дании, Британии. Как считают эксперты, ген MCR-1 может повторить судьбу других глобально распространенных механизмов устойчивости, таких как NDM-1 [36].

Таким образом, микроорганизмы *K. pneumoniae* входят в группу наиболее распространенных клинически значимых патогенов. В последние годы скорость формирования клембиеллами антибиотикорезистентности к основным группам антимикробных препаратов существенно увеличилась и достигла пандемического масштаба. Ключевым механизмом резистентности является продукция β -лактамаз, группы которых различны в зависимости от региона, страны и стационара. Проблема антибиотикоустойчивости возбудителей инфекционных заболеваний человека, в т. ч. *K. pneumoniae*, продолжает обостряться и является серьезнейшей угрозой для мирового общественного здравоохранения, требует действий во всех государственных секторах [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев В.А. Молекулярная характеристика продуцентов карбапенемаз семейства Enterobacteriaceae, выделенных в Санкт-Петербурге. Автореф. дис. канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 2016.
2. Анганова Е.В., Духанина А.В., Савилов Е.Д. Бактерии рода *Klebsiella* в этиологической структуре бактериальных ОКИ, оценка их патогенности на уровне фенотипа и генотипа. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011, 6 (61): 62-65.
3. Анганова Е.В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирующие популяции, биологически свойства, медико-экологическая значимость. Автореф. дис. д-ра биол. наук. Иркутск, 2012.
4. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Орешкина Т.Д., Кузнецова С.М. Динамика приобретенной резистентности к бета-лактамам антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в реконструктивной хирургии в 2004-2008 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2010, 1-2: 21-29.
5. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В. Значение энтеробактерий в этиологии нозокомиальных инфекций у больных в критических состояниях. Современные возможности антимикробной терапии. Анналы хирургии. 2015, 4: 12-26.
6. Ильина В.Н., Субботовская А.И., В.С. Козырева, Д.С. Сергеевичев, А.Н. Шилова. Чувствительность энтеробактерий, выделенных в кардиохирургическом стационаре, к антимикробным препаратам. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013, 3: 40-44.
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. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016.
8. Литвинова Т.И. Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии абсцедирующей пневмонии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Благовещенск, 2007.
9. Маркелова Н.Н. Полиантибиотикорезистентность некоторых грамотрицательных бактерий и возможности ее преодоления с помощью эфирных масел. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Пенза, 2016.
10. Покудина И.О., Коваленко К.А. Распространенность и вклад в антибиотикоустойчивость β -лактамаз у амбулаторных изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016, 12 (2): 295-298.
11. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречкова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Туркутюков В.Б., Нехаева Г.И., Бочкарев Д.Н., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофиль-

- ных стационаров России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008, 10 (2): 96-117.
12. Рябкова Е.Л. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, в стационарах России. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2006.
 13. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Мванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Попов Д.А., Астанина М.А., Жданова О.А., Большева Г.С., Большева Г.С., Новикова Р.И., Валиуллина И.Р., Кокарева Т.С., Частоедова А.Н., Поликарпова С.В. Антимикроборезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования (Марафон) в 2011-2012 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014, 16 (4): 254-265.
 14. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ. 2016. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru/>].
 15. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1400].
 16. Ben-David D., Kordevani R., Keller N. et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 18 (1): 54-60.
 17. Boucher H., Talbot G., Benjamin D. et al. 10x20 Progress-Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 56 (12):1685-1694.
 18. Bradford P.A. Extended-spectrum lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detections of this important resistance threat. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001, 14 (4): 933-951.
 19. Bradford P.A., Bratu S., Urban C. et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin. Infect. Dis.* 2004, 39: 55-60.
 20. Bratu S., Landman D., Haag R. et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch. Intern. Med.* 2005, 165: 1430-1435.
 21. Chen Y.T., Lin A.C., Kristopher S. et al. Sequence of closely related plasmids encoding bla(NDM-1) in two unrelated *Klebsiella pneumoniae* isolates in Singapore. *PLoS One.* 2012, 7 (11): 48737. doi:10.1371/journal.pone.0048737.
 22. Cornaglia G., Riccio M. L., Mazzariol A. et al. Appearance of IMP-1 metallo-beta-lactamase in Europe. *Lancet.* 1999, 353 (9156): 899-900.
 23. Cuzon G., Ouanich J., Gondret R. et al. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55(5): 2420-2423.
 24. Dowzicky M.J., Park C.H. Update on antimicrobial susceptibility rates among gram-negative and gram-positive organisms in the United States: results from the tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST) 2005 to 2007. *Clin. Ther.* 2008, 30 (11): 2040-2050.
 25. Doumith M., Ellington J. M., Livermore D.M. Molecular mechanisms disrupting porin expression in eripenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 63 (4): 659-667.
 26. Enfield K. B., Huq N. N., Gosseling M. F. et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* toolkit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2014, 35 (7): 810-817.
 27. Giakkoupi P., Xanthaki A., Kanelopoulou M. et al. VIM-1 Metallo-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospitals. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41 (8): 3893-3896.
 28. Gupta N., Limbago B. M., Patel J. B. et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. *Clin. Infect. Dis.* 2011, 53 (1): 60-67.
 29. Johnson A.P., Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-β-lactamase(NDM)-mediated carbapenem resistance. *J. Med. Microbiol.* 2013, 62: 499-513.
 30. Jaruratanasirikul S., Sudsai T. Korean network for study on infectious diseases (KONSID).

- Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean network for study on infectious diseases (KONSID). Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion. *Antimicrob. Chemother.* 2009, 63 (3): 560-563.
31. Kelland K. Last-line drug resistance poses «alarming» European health threat. *Health News.* 2014. [<http://www.reuters.com/article/us-health-antibiotics-europe-idUSKCN-0J10W720141117>].
 32. Lamoureaux T.L., Frase H., Antunes N.T. Antibiotic resistance and substrate profiles of the class A carbapenemase KPC-6. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56 (11): 6006-6008.
 33. Lautenbach E., Fishman N.O., Bilker W.B. et al. Risk factors for of resistance to fluoroquinolones in nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2469-2477.
 34. Lin W. H. Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* from community-acquired recurrent urinary tract infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014, 33 (9): 1533-1539.
 35. Lim T.-P., Cal Y., Hong Y. et al. In vitro pharmacodynamics of various antibiotics in combination against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59 (5): 2515-2524.
 36. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect. Dis.* 2016, 16 (2): 161-168.
 37. Norskov-Lauritsen N., Marchandin H., Dowzicky M. J. Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolated collected as part of the TEST study in Europe (2004-2007). *J. Antimicrob. Agents.* 2009, 34 (2): 121-130.
 38. Osterblad M., Kirveskari J., Hakanen A.J. et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: the first years (2008–2011). *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67: 2860-2864.
 39. Papadimitriou-Olivgeris M., Marangos M., Fligou F. et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 2013, 77:169-173.
 40. Peirano G., Ahmed-Bentley J., Fuller J. et al. Appearance of carbapenemases-producing gram-negative bacteria in Alberta (CANADA), due to the foreign trip: first 3 years of observation. *JCM.* 2014. [<http://danies.ru/expert/14657/>].
 41. Poirel L., Heritier C., Tolun V. et al. Emergence of oxacillinase mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48 (1): 15-22.
 42. Poole K. Efflux — mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 56 (1): 20-51.
 43. Sanchez G.V. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998–2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19 (1): 133-136.
 44. Tzouvelekis L.S., Markogiannakis A.A., Psychogiou B M. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an Evolving crisis of global dimensions. *Clinical Microbiology.* 2012, 25 (4): 682-707.
 45. Van der Bij A.K., Pitout J.D. The role of international travel in the worldwide spread of multi-resistant Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67: 2090-2100.
 46. Wailan A.M., Paterson D.L. The spread and acquisition of NDM-1: a multifactorial problem. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2014, 12 (1): 91-115.
 47. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. WHO, 2017. [http://www.univadis.ru/medical-news/183/Nazvany-samye-opasnye-bakterii?utm_source=newsletter+email&utm_medium=email&utm_campaign=medical+updates+-+daily&utm_content=1297516&utm_term=automated_daily].
 48. Yong D., Toleman M. A., Giske C. G. et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2009, 53 (12): 5046-5054.

Поступила 15.04.17

Контактная информация: Анганова Елена Витальевна., д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, р. т. (3952) 33-34-25