

МЕХАНИЗМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Хохлова О.Е.¹,
Ларионова И.А.¹,
Перьянова О.В.¹,
Козлов Р.С.³,
Эйдельштейн М.В.³,
Модестов А.А.⁴,
Еремеева О.Г.⁴,
Лазарева И.В.⁶,
Акушева Д.Н.¹,
Лобова Т.И.¹,
Поткина Н.К.²,
Сидоренко С.В.⁶,
Ямамото Т.^{2,5}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, Россия.

²Российско-Японский центр микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, 660022, Красноярск, Россия.

³ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России, Смоленск, Россия.

⁴КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

⁵Международный медицинский образовательно-исследовательский центр (IMERC) Ниигата, Япония.

⁶ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

THE MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MAJOR PATHOGENS OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

Khokhlova O.E.^a,

Larionova I.A.^a,

Peryanova O.V.^a,

Kozlov R.S.^c,

Eidelshtein M.V.^c,

Modestov A.A.^d,

Eremeeva O.G.^d,

Akusheva D.N.^a,

Lobova T.I.^a,

Potkina N.K.^b,

Sidorenko S.V.^f,

Yamamoto T.^{b,e}

^aKrasnoyarsk State Medical University named after professor V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

^bRussia-Japan Center of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

^cSmolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 214019 Russian Federation

^d«Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky», 660133 Russian Federation

^eInternational Medical Education and Research Center, Niigata, Japan

^fResearch Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency, 197022, Russian Federation

Резюме. Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов и изучение механизмов её развития имеет неоспоримое значение для всех областей клинической медицины, в том числе для онкологии. Целью данной работы явилось изучение механизмов антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных. За период 2012-2015 гг. проспективно обследовано 184 онкологических больных, в т.ч. 67 больных хирургического отделения №1 и 117 больных отделения анестезиологии-реанимации «Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского». Материал от больных - бронхоальвеолярный лаваж, раневое отделяемое исследовали бактериологическим методом, а также MALDI-TOF. Антибиотикочувствительность изучали методами: диско-диффузионный; метод «двойных дисков»; метод инактивации карбапенемов; чувствительность стафилококков - методом скрининга, ПЦР, методом E-теста, серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона. Генотипирование и определение механизмов резистентности проводили с применением ПЦР, М-ПЦР, секвенирования. Использовали программу WHONET (ВОЗ), уровень значимости $p < 0,05$. По результатам микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа и раневого отделяемого установлено превалирование ассоциаций мульти- (MDR) и экстремально резистентных возбудителей (XDR). В микрофлоре нижних отделов дыхательных путей и в раневом отделяемом у онкологических больных превалировали неферментирующие грамотрицательные бактерии - 44,5% и 48% соответственно, а также пор. *Enterobacteriales* - 24% и 34,9% соответственно; грамположительные бактерии - 24% и 17,1% соответственно. У штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, устойчивых к имипенему и/или меропенему проверяли продукцию МБЛ фенотипически, а также гены наиболее распространенных VIM, IMP-типов, а у *A. baumannii* также гены

ОХА-23, ОХА-40, ОХА-58; а у *K. pneumoniae* еще и ОХА-48. Методом ПЦР исследовано 20 штамма *P. aeruginosa* и 16 штаммов *A. baumannii*. Уставлено, что изученные штаммы *A. baumannii* не образуют МБЛ, но 56,3% изолятов *A. baumannii* (9 штамма) продуценты карбапенемаз ОХА-23 (4 штамма, 44,4%) и ОХА-40 (5 штаммов, 55,6%). Из изученных штаммов *P. aeruginosa* 3 обладали VIM (15,0%), остальные не образуют МБЛ, но обладают устойчивостью к карбапенемам, что, вероятно, связано с другими механизмами резистентности, например, эффлюксом, снижением проницаемости клеточной стенки и др. Среди изученных 6 изолятов *K. pneumoniae* 1 штамм - продуцент ОХА-48. У онкохирургических больных удельный вес метициллинрезистентных штаммов среди всех представителей р. *Staphylococcus* составил 48,9%, в т.ч. 4 штамма относились к MRSA. Штаммы MRSA PVL-, относятся к клонам ST239/spa3(t037)/SCCmecIIIА/tst,sek,seq+ (75%) и ST8/spa1(t008)/SCCmecIVc/sea+ (25%). MRSA ST239 обладали множественной антибиотикоустойчивостью: резистентны к аминогликозидам (выявлены гены *aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (выявили ген *ermA*), фторхинолонам (мутации в гене *GyrA* - Ser84Leu; в *GrlA*- Ser80Phe), рифампицину (МПК более 128 мкг/мл; мутации в гене *groB* - His481Asn, Ile527Met), сульфаметоксазолу, тетрациклину (ген *tetM*) и резистентны к хлорамфениколу (у 66,7% изолятов выявили ген *cat*, кодирующий хлорамфениколацетилтрансферазу); чувствительны к ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), линезолиду в 100% случаев. MRSA ST8 устойчивы к аминогликозидам (гены *aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (ген *ermC*), тетрациклинам (ген *tetK*), хлорамфениколу (ген *cat*); 100% чувствительны к фторхинолонам, рифампицину (МПК 0,006 мкг/мл), сульфаметаксазолу, ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), даптомицину (МПК 0,094 мкг/мл), линезолиду (МПК 0,75 мкг/мл). Таким образом, установлено,

что как представители пор. *Enterobacteriales*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* так и MRSA сохраняет высокую устойчивость к большому количеству антибактериальных препаратов практически всех классов. Данный факт необходимо учитывать в подборе адекватной антибиотикотерапии, а также в контроле за распространением нозокомиальных инфекционных заболеваний, вызываемых полирезистентными микроорганизмами.

Ключевые слова: штаммы со множественной резистентностью, молекулярно-генетические механизмы, онкологические больные, гнойно-воспалительные осложнения

Abstract. The problem of microbial antibiotic resistance and investigation of its underlying mechanisms is of paramount importance for all fields of clinical medicine, including oncology. The aim of the study was to examine the mechanisms of antibiotic resistance for major pathogens causing purulent-inflammatory complications in cancer patients. In 2012-2015, there was conducted a prospective examination of 184 cancer patients, including 67 patients at the Department of Surgery no.1 and 117 patients at the Anesthesiology-Intensive Care Unit of the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky. For this, we collected bronchoalveolar lavage, wound discharge and investigated by using bacteriological method, as well as MALDI-TOF. Antibiotic sensitivity was studied as follows: disco-diffusion; double disc method; carbapenem inactivation method; staphylococcal sensitivity – by screening method, PCR, E-test method, and serial dilutions in Muller-Hinton broth. Genotyping and antibiotic resistance mechanisms were performed by using PCR, M-PCR, and sequencing. The WHONET program (WHO) was used, with significance level set at $p < 0.05$. Microbiological examination of bronchoalveolar lavage and wound discharge samples allowed to uncover prevalent associations of multi-(MDR) and extremely resistant pathogens (XDR). In the microflora of the

lower respiratory tract and in the wound secretion in cancer patients were found to be dominated by non-fermenting Gram-negative bacteria reaching up to 44.5% and 48%, respectively; as well as order Enterobacteriales found in 24% and 34.9%, respectively; Gram-positive bacteria - 24% and 17.1%, respectively. Imipenem- and/or meropenem-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, *K. pneumoniae* strains, were assessed for MBL production phenotypically, as well as the genes of the most common VIM, IMP types, whereas *A. baumannii* – for OXA-23, OXA-40, and OXA-58; and in *K. pneumoniae* – for OXA-48. 20 strains and 16 strains of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*, respectively, were studied by PCR. It was found that *A. baumannii* strains formed no MBL, but 56.3% of *A. baumannii* isolates (9 strains) produced OXA-23 and OXA-40 carbapenemases. Among *P. aeruginosa* strains there were the three of them which possessed VIM (15.0%), whereas the remaining strains formed no MBL, but were resistant to carbapenems being associated with other resistance mechanisms, e.g. efflux, decreased permeability of cell wall etc. Among 6 isolates of *K. pneumoniae*, 1 strain produced OXA-48. In cancer patients, the percentage of methicillin-resistant strains among all members of order Staphylococcus was 48.9% (4 strains belonged to MRSA). PVL- MRSA strains belonged to the clones ST239/spa3(t037)/SCCmecIIIa/tst,sek,seq+ (75%) and ST8/spa1(t008)/SCCmecIVc/sea+ (25%). MRSA ST239 showed multiple antibiotic resistance: to aminoglycosides (aacA-aphD, aadD genes were detected), linkosamides/macrolides (the ermA gene was detected), fluoroquinolones (mutations in the GyrA gene - Ser84Leu; in GrlA- Ser80Phe), rifampicin (MIC more than 128 µg/ml; mutations in the rpoB gene are His481Asn, Ile527Met), sulfamethoxazole, tetracycline (tetM gene), and chloramphenicol (66.7% of isolates, the cat gene encoding chloramphenicol acetyl transferase was detected); but sensitive to vancomycin (MIC 1.0 µg/ml), linezolid in 100% of cases. MRSA ST8 are resistant to aminoglycosides (aacA-aphD, aadD genes), lincosamides/macrolides (ermC gene), tetracyclines (tetK gene), chloramphenicol

(cat gene); and 100% sensitive to fluoroquinolones, rifampicin (MIC 0.006 µg/ml), sulfamethaxazole, vancomycin (MIC 1.0 µg/ml), daptomycin (MIC 0.094 µg/ml), linezolid (MIC 0.75 µg/ml). Thus, it was found that members of the order Enterobacteriales such as *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and MRSA retain high resistance to a large number of antibacterial drugs of almost all classes. These data should be taken into account while choosing proper antibiotic therapy, as well as controlling spread of nosocomial infections caused by multiresistant microorganisms.

Keywords: multi-resistance strains, molecular genetic mechanisms, cancer patients, purulent-inflammatory complications

1 Одной из серьезных проблем в настоящее время являются
2 нозокомиальные инфекции или инфекционные осложнения, связанные с
3 оказанием медицинской помощи [11, 13]. В онкологических стационарах, в
4 частности в ОРИТ, гнойно-воспалительные заболевания занимают одно из
5 ведущих мест среди осложнений, возникающих у больных и нередко
6 становятся причиной снижения эффективности операционных вмешательств,
7 лучевого или цитостатического лечения [26]. Опасность развития
8 внутрибольничной инфекции повышается в связи с применением различных
9 инвазивных методов лечения, достаточно часто используемых в практике
10 ведения онкологических пациентов [2]. Кроме того, причинами
11 существенного повышения риска развития инфекционных осложнений могут
12 быть интоксикация, истощение, анемия, нарушение гомеостаза, а также
13 длительность операции и величина кровопотери, лучевая и химиотерапия,
14 предшествующие оперативному вмешательству, лечение кортикостероидами
15 [4]. Возбудители внутрибольничных инфекций в онкологических
16 стационарах обладают, как правило, множественной лекарственной
17 устойчивостью, спектр и уровень которой по мере использования
18 антимикробных химиопрепаратов нарастают [4].

19 В настоящее время одними из основных возбудителей инфекционных
20 осложнений у онкологических больных являются грамотрицательные,
21 устойчивые к β -лактамным антибиотикам, в т.ч. к карбапенемам, штаммы
22 *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* [6,
23 8, 15, 18, 19, 25, 34], а также MRSA. Механизмы устойчивости у
24 грамотрицательных бактерий к антимикробным препаратам очень схожи и
25 включают: инактивацию антибиотика ферментами, систему эффлюкса, а так
26 же мутации, которые изменяют мишени для антибиотика или функции
27 бактериальной клетки или, что характерно для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*,
28 сопровождаются снижением проницаемости наружной мембраны.

29 Устойчивость к β -лактамам антибиотикам у данных видов бактерий и, при
30 этом, увеличивающееся разнообразие β -лактамаз является одной из
31 серьезных проблем современной медицины [31]. Наибольшее значение для
32 клинической практики имеют плазмидные бета-лактамазы расширенного
33 спектра (БЛРС) грамотрицательных бактерий, поскольку они способны
34 разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколения. Чаще
35 всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella*, достаточно
36 часто у *E. coli* и *Proteus spp.*, реже у других грамотрицательных бактерий [7].

37 Другим распространенным возбудителем нозокомиальных инфекций в
38 стационарах являются MRSA. Различные генетические линии MRSA в
39 процессе эволюции приобретают детерминанты устойчивости к
40 антимикробным химиопрепаратам; для некоторых клонов MRSA характерны
41 определенные профили антибиотикорезистентности. Внебольничные
42 штаммы MRSA зачастую сохраняют восприимчивость к большинству не β -
43 лактамных антибиотиков, однако для клона USA300 характерна
44 антибиотикорезистентность дополнительно к эритромицину и
45 ципрофлоксацину [21]. Линии госпитальных штаммов MRSA, как правило,
46 устойчивы к широкому спектру антибиотиков, включая аминогликозиды,
47 хотя другие клоны устойчивы к более узкому спектру антибиотиков,
48 например EMRSA-15 ST22 характеризуются антибиотикорезистентностью к
49 фторхинолонам и макролидам, но сохраняют чувствительность к
50 гентамицину [22, 23].

51 Формирование резистентности у госпитальных изолятов обусловлено
52 генетически: приобретением новой генетической информации или
53 изменением уровня экспрессии собственных генов [7]. Штаммы
54 микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью известны
55 своей активной способностью приобретать гены резистентности от других
56 видов бактерий, сохранять их и передавать другим видам [32, 39]. Ведущая

57 роль в горизонтальном распространении генов устойчивости принадлежит
58 плазмидам. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри-
59 и межвидовое распространение резистентности [7].

60 Решение проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов и
61 изучение механизмов её развития имеет неоспоримое значение для всех
62 областей клинической медицины.

63 Цель: изучить механизмы антибиотикорезистентности основных
64 возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических
65 больных.

66 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

67 За период 2012-2015 гг. проспективно обследовано 184 онкологических
68 больных, в т.ч. 67 больных хирургического отделения №1 и 117 больных
69 отделения анестезиологии-реанимации «Красноярского краевого
70 клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского».
71 Получено информированное добровольное согласие на обследование.
72 Исследования проводили согласно канонам биомедицинской этики в
73 соответствии с требованиями Женевской конвенции о правах человека (1997
74 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.),
75 одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.
76 В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (№28/2010). Возраст
77 обследованных 21-90 лет (средний возраст $62,0 \pm 19,1$). Критерии включения:
78 хирургическое вмешательство по поводу рака легкого и опухолей
79 желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка, ободочной и прямой
80 кишки, поджелудочной железы), возраст ≥ 18 лет. Критерии исключения:
81 ВИЧ-инфекция, гепатиты В, С, D, на этапе поступления в стационар синдром
82 системной воспалительной реакции. Материал для исследования:
83 бронхоальвеолярный лаваж, раневое отделяемое. Забирали материал объемно
84 шприцем, либо стандартным тампоном с транспортной средой (Хай-Медиа,

85 Индия). Материал засеивали методом Gould на питательные среды (кровяной
86 агар, желточно–солевой агар, хром-агар). Идентификацию исследуемых
87 культур проводили, используя рутинные методы, а также тест-системы Remel
88 (США), Bio Merieux (Франция). Верификацию видовой принадлежности
89 грамотрицательных микроорганизмов проводили с помощью матрично-
90 ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-
91 спектрометрии (MALDI-TOF), программного обеспечения MALDI Biotyper
92 v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия).

93 Для изучения антибиотикочувствительности штаммов, а также
94 чувствительности стафилококков к цефокситину использовали диско-
95 диффузионный метод (агар Мюллера-Хинтона) с дисками OXOID
96 (Великобритания). Фенотипическим методом у энтеробактерий определяли
97 БЛРС – метод «двойных дисков» [10]. Методом инактивации карбапенемов
98 (СІМ) изучали продукцию металло-β-лактамаз (МБЛ) [37]. Использованы
99 контрольные референс-штаммы из коллекции АТСС. Определение
100 минимальных ингибирующих концентраций проводили методом Е-теста (Bio
101 Merieux), серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона.

102 Микроорганизмы культивировали в бульоне LB (Difco, Detroit, MI) с
103 целью изучения генетических особенностей: принадлежность к MRSA
104 выявляли в ПЦР (гены *nuc* и *tecA*), а также определяли 42 гена патогенности
105 – 2 лейкоцидина; 4 гемолизина; 19 энтеротоксинов; 3 эксфолиатина; *set*, *edin*,
106 *ssl*; 14 адгезинов [35]. Генотипирование штаммов MRSA проводили в
107 соответствии с международными стандартами [35]: MLST; SCCmec (ПЦР, М-
108 ПЦР) [20, 24]. Праймеры изготовлены в ЗАО «Евроген», реактивы для ПЦР –
109 Thermo Fisher Scientific, КАРА, США.

110 Механизмы антибиотикорезистентности MRSA определяли с помощью
111 праймеров: *blaZ* (5'-ACTTCAACACCTGCTGCTTTC-3', 5'-
112 TGACCACTTTTATCAGCAACC-3'), *tetK* (5'-

RESISTANCE OF STRAINS CANCER PATIENTS

113 GTAGCGACAATAGGTAATAGT-3', 5'-GTAGTGACAATAAACCTCCTA-3'),
 114 *tetM* (5'-AGTGGAGCGATTACAGAA-3', 5'-CATATGTCCTGGCGTGTCTA-
 115 3'), *aac(6')/aph(2'')* (5'-TTGGGAAGATGAAGTTTTTTAGA-3', 5'-
 116 CCTTTACTCCAATAATTTGGCT-3'), *aph(3')-IIIa* (5'-
 117 GGCTAAAATGAGAATATCACCGG-3', 5'-
 118 CTTTAAAAAATCATACAGCTCGCG-3'), *ant(4)-Ia* (5'-
 119 CAAACTGCTAAATCGGTAGAAGCC-3', 5'-
 120 GGAAAGTTGACCAGACATTACGAACT-3'), *aadE* (5'-
 121 TAGCTGAATAAGAACGGTGCTCTC-3', 5'-CACTTCCACSTTCCACTCACC-
 122 3'), *spc* (5'-ACCAAATCAAGCGATTAAA-3', 5'-
 123 GTCACTGTTTGCCACATTCG-3'), *ErmA* (5'-
 124 TCTAAAAAGCATGTAAAAGAA-3', 5'-CTTCGATAGTTTATTAATATTAGT-
 125 3'), *ErmB* (5'-GAAAAGGТАCTCAACCAAATA-3', 5'-
 126 AGTAACGGTACTTAAATTGTTTAC-3'), *ErmC* (5'-
 127 AGTACAGAGGTGTAATTTTCG-3', 5'-AATTCCTGCATGTTTTAAGG-3'),
 128 *MrsA/ mrsB* (5'-GCAAATGGTGTAGGTAAGACAАCT-3', 5'-
 129 ATCATGTGATGTAAACAAAAT-3'), *gyrA* (5'-ATGATTTTTGGCTATGCTCG-
 130 3', 5'-ТААGACCAGAGTTAGTTCGTTC-3'), *grlA* (5'-
 131 АСААCTTCTTTCTGTAGACCAC-3', 5'-GTCTTTTAGCCAAGCGAG-3'), *cat*
 132 (5'-CCATACCGATTTCAATGATTCCTT-5', 5'-
 133 GCATGATGAAGCTGTAAGGC-3') [17, 28, 29, 36]. ПЦР-смесь для одного
 134 образца содержала 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 0,1 % Triton X-100,
 135 2,5 mM MgCl, 0,4 mM каждого специфического праймера, 200 mM dNTP, и
 136 0,5 ед Taq DNA полимеразы (КАРА). Условия ПЦР: денатурация 1 мин.
 137 95°C, отжиг 1 мин. 50°C, элонгация 1 мин. 30 сек. 72°C, 5 мин. при 72°C (35
 138 циклов). Для выявления *Erm*, *MrsA/mrsB*, *blaZ* использовали М-ПЦР: 3 мин.
 139 96°C и затем 30 циклов 1 сек. при 95°C для денатурации, 30 сек. при 55°C.

140 У нечувствительных к карбапенемам изолятов грамотрицательных
141 микроорганизмов выделяли тотальную ДНК набором ДНК-сорб
142 (Интерлабсервис, Россия) и исследовали на наличие карбапенемаз. Гены
143 приобретенных металло- β -лактамаз (VIM, IMP, NDM) и сериновых
144 карбапенемаз OXA-типа (подгруппы OXA-23, OXA-40, OXA-58; а для *K.*
145 *pneumoniae* - OXA-48) выявляли в ПЦР-ПВ Rotor-Gene 6000 (Corbett
146 Research) с использованием наборов «АмплиСенс[®] MDR MBL-FL» (ФБУН
147 Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Выявление
148 карбапенемаз проводили в НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО
149 «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава
150 России и в отделе молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ
151 «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА».

152 Количественные признаки проверяли критерием Шапиро–Уилка,
153 описывались в виде минимального (*min*), максимального (*max*), среднего
154 значений (*mean*), стандартного отклонения (*m*). Сравнение количественных
155 признаков проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные
156 признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел, в
157 сравнительном анализе применяли двусторонний критерий Фишера. Уровень
158 значимости $p < 0,05$. Использовали программу WHONET (ВОЗ).

159 РЕЗУЛЬТАТЫ

160 Рост микроорганизмов при посеве бронхоальвеолярного лаважа от
161 онкологических больных был получен в 82,1%, доля ассоциаций составила
162 51,0%. В микрофлоре нижних отделов дыхательных путей у онкологических
163 больных преобладали неферментирующие грамотрицательные бактерии –
164 44,5%, представленные *P. aeruginosa* (38,1%), *A. baumannii* (42,3%). Среди
165 представителей пор. *Enterobacteriales* (24%) преобладали *K. pneumoniae*
166 (37,8%), *E. coli* (27,8%). К грамположительным бактериям (24%) относились
167 *Staphylococcus* spp. (82,9%) и *Enterococcus* spp. (17,1%). Доля *S. aureus*

168 составила 19,9%, доля MRSA (2 штамма) среди штаммов *S. aureus* – 6,9%.

169 Грибы р. *Candida* выделены в 7,5% случаев.

170 Одной из значимых проблем здравоохранения является
171 антибиотикорезистентность микроорганизмов множественная устойчивость к
172 антибиотикам (multi-drug-resistant, MDR) - устойчивость к трем и более
173 классам антибиотиков (хотя бы к одному препарату из класса), нередко
174 чрезвычайная резистентность (extremely or extensively-drug-resistant, XDR) –
175 сохранение чувствительности к 1–2 классам антибиотиков и устойчивость к
176 другим группам препаратов и панрезистентность (pan-drug-resistant, PDR) –
177 устойчивость ко всем группам антибиотиков [19].

178 При исследовании антибиотикорезистентности неферментирующих
179 грамотрицательных бактерий из нижних отделов дыхательных путей
180 установлено, что изоляты *A. baumannii* обладали экстремальной и
181 панрезистентностью в 90% случаев, изоляты *P. aeruginosa* – в 80% (Рисунок
182 1, 2). Среди представителей пор. *Enterobacteriales*, изоляты *K. pneumoniae*
183 обладали экстремальной резистентностью и панрезистентностью в 92%
184 случаев, 25% штаммов *E. coli* обладали множественной резистентностью и
185 50% - экстремальной и панрезистентностью (Рисунок 1, 3). Основной
186 механизм резистентности энтеробактерий – продукция БЛРС (62%), в т.ч.
187 среди изученных штаммов *K. pneumoniae* – в 57% случаев, *E. coli* –38%. Из
188 группы карбапенемов энтеробактерии сохраняли чувствительность к
189 имипенему, штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* устойчивы к меропенему в 18,2%
190 – 12,5%.

191 Рост микроорганизмов при посеве раневого отделяемого получен в
192 97,0% случаев, доля ассоциаций составила 90,8%. Микрофлора раневого
193 отделяемого онкологических больных преимущественно представлена
194 неферментирующими грамотрицательными бактериями – 48%, в т.ч. *P.*
195 *aeruginosa* (46,2%) и *A. baumannii* (50,0%). Энтеробактерии (34,9%)

196 представлены чаще видами *K. pneumoniae* (28,6%), *E. coli* (42,8%).
197 Грамположительные бактерии (17,1%) представлены *Staphylococcus* spp.
198 (46,2%) и *E. faecalis* (53,8%). Доля *S. aureus* – 7,9%, доля MRSA (2 штамма)
199 от изолятов *S. aureus* – 16,7%.

200 Проведен анализ антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-
201 воспалительных осложнений из раневого отделяемого онкологических
202 больных. У штаммов *A. baumannii* выявлена экстремальная резистентность и
203 панрезистентность в 50% случаев соответственно; *P. aeruginosa* обладали
204 экстремальной резистентностью (83,4%), препаратом выбора в этом случае
205 может являться тобрамицин (Рисунок 4, 5). Штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli*
206 обладали экстремальной резистентностью в 87,5 и 75% случаев
207 соответственно, доля продуцентов БЛРС составила 66,7%, в том числе *K.*
208 *pneumoniae* – 88,9%, *E. coli* – 60%. Штаммы *K. pneumoniae* устойчивы к
209 карбапенемам в 0% случаев, *E. coli* устойчивы к карбапенемам в 20% случаев
210 (Рисунок 4, 6).

211 У штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, устойчивых к имипенему
212 и/или меропенему проверяли продукцию МБЛ фенотипически, а также гены
213 наиболее распространенных VIM, IMP-типов, а у *A. baumannii* также гены
214 OXA-23, OXA-40, OXA-58. Методом ПЦР исследовано 20 штаммов *P.*
215 *aeruginosa* (из раневого отделяемого – 17 штаммов, из бронхоальвеолярного
216 лаважа – 3) и 16 штаммов *A. baumannii*, в том числе 6 штаммов изолированы
217 из бронхоальвеолярного лаважа от больных отделения анестезиологии-
218 реанимации, 10 – из раневого отделяемого больных с опухолями желудочно-
219 кишечного тракта. Уставлено, что изученные штаммы *A. baumannii* не
220 образуют МБЛ, но 56,3% изолятов *A. baumannii* (9 штамма) продуценты
221 карбапенемаз класса D, а именно OXA-23 (4 штамма, 44,4%) и OXA-40 (5
222 штаммов, 55,6%) (Таблица 1). Из изученных штаммов *P. aeruginosa* 3
223 обладали VIM (15,0%), остальные не образуют МБЛ, но обладают

224 устойчивостью к карбапенемам, что, вероятно, связано с другими
225 механизмами резистентности, например, эффлюксом, снижением
226 проницаемости клеточной стенки и др.

227 У шести штаммов *K. pneumoniae* (по 3 штамма выделены из
228 бронхоальвеолярного лаважа и раневого отделяемого) определяли гены
229 карбапенемаз (*bla*KPC, *bla*OXA-48-like, *bla*VIM, *bla*IMP, *bla*NDM). Установлено,
230 что у одного штамма *K. pneumoniae* (16,7%) имеется OXA-48 (Таблица 1).

231 У онкохирургических больных удельный вес метициллинрезистентных
232 штаммов среди всех представителей р. *Staphylococcus* составил 48,9%, в т.ч. 4
233 штамма относились к MRSA. Установлено, что штаммы MRSA PVL-,
234 относятся к клонам ST239/spa3(t037)/SCCmecIIIА/*tst, sek, seq+* (75%) и
235 ST8/spa1(t008)/SCCmecIVc/*sea+* (25%). MRSA ST239 обладали
236 множественной антибиотикоустойчивостью: резистентны к аминогликозидам
237 (выявлены гены *aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (выявили ген
238 *ermA*), фторхинолонам (мутации в гене *GyrA* - Ser84Leu; в *GrlA*- Ser80Phe),
239 рифампицину (МПК более 128 мкг/мл; мутации в гене *groB* - His481Asn,
240 Pe527Met), сульфаметоксазолу, тетрациклину (ген *tetM*) и резистентны к
241 хлорамфениколу (у 66,7% изолятов выявили ген *cat*, кодирующий
242 хлорамфениколацетилтрансферазу); чувствительны к ванкомицину (МПК 1,0
243 мкг/мл), линезолиду в 100% случаев. MRSA ST8 устойчивы к
244 аминогликозидам (гены *aacA-aphD*, *aadD*), линкозамидам/макролидам (ген
245 *ermC*), тетрациклинам (ген *tetK*), хлорамфениколу (ген *cat*); 100%
246 чувствительны к фторхинолонам, рифампицину (МПК 0,006 мкг/мл),
247 сульфаметаксазолу, ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл), даптомицину (МПК
248 0,094 мкг/мл), линезолиду (МПК 0,75 мкг/мл).

249 ОБСУЖДЕНИЕ

250 Инфекционные осложнения у онкологических больных частые и
251 наиболее тяжелые среди всех осложнений на фоне проводимого лечения и

252 являются причиной смерти порядка у 30% пациентов (39,3–42,8%) [3, 14].
253 Гнойно-воспалительные осложнения резко утяжеляют течение
254 послеоперационного периода, ухудшают качество жизни, увеличивают
255 вероятность повторной госпитализации, приводят к более длительному
256 пребыванию в стационаре, являются причиной проведения повторных
257 операций и увеличивают стоимость терапии [1, 16]. У онкологических
258 больных риск развития гнойно-воспалительных осложнений значительно
259 повышен, особенно вызванных полирезистентными штаммами, например
260 грамотрицательными микроорганизмами, MRSA [33]. При этом инфекции в
261 большинстве случаев имеют нозокомиальную природу, протекают крайне
262 тяжело и плохо поддаются терапии [12].

263 По результатам микробиологического исследования
264 бронхоальвеолярного лаважа установлено превалирование ассоциаций
265 мульти- (MDR) и экстремально резистентных возбудителей (XDR).
266 Ассоциации в отделяемом нижних отделов дыхательных путей
267 представлены: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* (20,9%); *P.*
268 *aeruginosa* и *A. baumannii* (14,6%); *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* (14%);
269 *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa* (13%); *A. baumannii*, *Serratia marcescens* и *B.*
270 *cepacia* (9,5%); *K. pneumoniae* и *E. coli* (8%); *A. calcoaceticus*, *E. coli* и *K.*
271 *pneumoniae* (7%); *Proteus* spp. и *P. aeruginosa* (7%). Нозокомиальная
272 пневмония наиболее часто возникала у пациентов со злокачественными
273 новообразованиями пищевода, желудка и легких, что, вероятно, связано с
274 объемами и техническими сложностями операций, соматическим статусом
275 пациентов. Возникновение пневмонии отмечалось в поздний период, то есть
276 на $7,91 \pm 1,46$ сутки госпитализации и на $4,17 \pm 0,52$ сутки с момента
277 операционного вмешательства, что также важно учитывать в терапии.
278 Частота данного осложнения среди хирургических больных - 16%, при этом
279 атрибутивная летальность – 5,8%, что, возможно, объясняется

280 преобладанием нозокомиальных пневмоний, не ассоциированных с
281 искусственной вентиляцией легких и особенностями кодировки при
282 проведении патологоанатомической экспертизы.

283 Высокая доля MDR и XDR вариантов возбудителей обусловлена
284 множеством факторов риска у онкологических больных хирургического
285 профиля (нахождение в стационаре, предшествующая антибактериальная
286 терапия, возраст старше 60 лет, наличие ХОБЛ, иммунодефицит, доказанная
287 локальная резистентность госпитальных микроорганизмов к антибиотикам
288 высокий нутритивный риск развития инфекционных осложнений). Данный
289 факт требует внимания при планировании и проведении эмпирической
290 терапии гнойно-воспалительных осложнений.

291 В эмпирической антибиотикотерапии гнойно-воспалительных
292 заболеваний у онкохирургических больных необходимо руководствоваться
293 комбинированным деэскалационным характером. В комбинированной
294 терапии анти-MRSA препараты должны применяться по особым показаниям
295 (длительность антимикробной терапии более 15 дней, учет результатов
296 мониторинга микробного пейзажа, ранее назначенная терапия
297 ципрофлоксацином). В случае выявления высоких баллов по APACHE 2 в
298 эмпирическую программу антибиотикотерапии возможно включение
299 полимиксина В, колистиметата натрия, при высокой вероятности наличия
300 *Acinetobacter* spp. – тигециклина.

301 Как правило, новые для бактерий детерминанты резистентности
302 приобретаются с подвижными генетическими элементами – плазмидами и
303 транспозонами, что способствует их быстрому внутри- и межвидовому
304 распространению. Важной особенностью является наличие в геноме одной
305 бактерии нескольких генов резистентности, что обеспечивает их
306 мультирезистентность. и, таким образом, обеспечивать устойчивость к β-
307 лактамным антибиотикам разных поколений. В нашей работе установлено,

308 что как представители пор. *Enterobacteriales*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, так
309 и MRSA сохраняет высокую устойчивость к большому количеству
310 антибактериальных препаратов практически всех классов.

311 В данной работе выявлено, что у онкобольных с нозокомиальной
312 пневмонией доля *S. aureus* в микрофлоре составила 19,9%, от числа
313 обследованных – 24,8%; доля MRSA среди *S. aureus* составила 6,9%, от числа
314 обследованных – 1,71%. У больных с послеоперационными осложнениями
315 отделения онкоабдоминальной хирургии имени Н.А. Рыкованова доля
316 *S.aureus* в микрофлоре – 7,9% (12 из 152, 29 из 146 $p=0,004$), от числа
317 обследованных – 17,9% ($p=0,357$); доля MRSA среди *S. aureus* составила
318 16,7% ($p=0,567$), от числа обследованных – 3% ($p=0,623$). В г. Красноярске
319 распространен вариант ST239_{Крас} линии ST239 MRSA, характеризующийся
320 наличием гена *tst*. Также распространен ST8_{Крас} MRSA со spa типом
321 (spa1[t008]) соответствующим штаммам, выявленным в других регионах
322 России, но отличающимся от изолятов в г. Владивостоке
323 (ST8spa826[t:unknown]). Генетические варианты MRSA, изолированные от
324 онкохирургических больных, соответствуют генетическим вариантам
325 распространенным в г. Красноярске. Резистентность MRSA, изолированных
326 в г. Красноярске, к антимикробным препаратам обусловлена различными
327 механизмами, например SCCmec, плазмидами, транспозонами, а также
328 мутациями, такими как в гене *GyrA* - Ser84Leu и в *GrlA* - Ser80Phe,
329 обуславливающими устойчивость к фторхинолонам; в гене *groB* - His481Asn
330 – резистентность к рифампицину. У изолятов MRSA в г. Красноярске
331 резистентность к гентамицину и канамицину (ген *aacA-aphD*) связана
332 синтезом аминогликозидмодифицирующих ферментов: ацетилтрансфераза
333 (AAC) – фермент, присоединяющий молекулу уксусной кислоты, -
334 фосфотрансферазы (APH) – фермент, присоединяющий молекулу фосфорной
335 кислоты; к тетрациклину (ген *tetM*) - защита рибосом; к макролидам

336 (эритромицин) и линкозамидам (клиндамицин) (гены *ermA*, *ermC*) - фермент
337 метилаза, обеспечивающий метилирование 23S-субъединицы рРНК, что
338 модифицирует мишень действия и др.

339 В настоящее время доказано, что ацинетобактерии могут
340 продуцировать β -лактамазы, аминогликозидазы, тетрациклиназы,
341 хинолоназы, активируют моно- и мультидрагэффлюксные механизмы,
342 осуществляют модификацию мишени макролидов путем рибосомального
343 метилирования рРНК [30]. В большинстве случаев устойчивость *A. baumannii*
344 превышает 90%. Выявлено достоверное нарастание количества
345 карбапенемрезистентных штаммов (CarR) с 77,2 % в 2014 г. до 90,0 % в 2016
346 г. ($p \leq 0,0001$) [5]. В нашей работе доля *A. baumannii* CarR штаммов составила
347 67%, при изучении карбапенемаз установлено, что у онкобольных выявлены
348 штаммы, продуцирующие карбапенемазы ОХА-23 и ОХА-40. Появление
349 ОХА-ферментов, которые обеспечивают устойчивость к карбапенемам,
350 особенно у *A. baumannii*, превратило эти β -лактамазы в серьезную проблему -
351 снижение клинической эффективности карбапенемов. Тип ОХА были
352 одними из самых ранних обнаруженных β -лактамаз, были первоначально
353 относительно редки и всегда опосредованы плазмидами. С 1980-х годов,
354 появились изоляты *A. baumannii*, которые были устойчивы к карбапенемам,
355 что обеспечивалось плазмид-кодированными β -лактамазами. Широкий спектр
356 карбапенемаз класса D, включая ОХА-23, ОХА-24/40 и ОХА-58,
357 циркулируют среди штаммов *A. baumannii*, в то время как ОХА-48
358 преобладает среди пор. *Enterobacteriaceales*. ОХА-23 β -лактамазу впервые
359 идентифицировали в изоляте *A. baumannii* (МПК имипенема 16 мкг/мл),
360 выделенном в г. Эдинбурге, Великобритания в 1985 году, в том же году,
361 когда имипенем был впервые одобрен для использования.
362 Последовательность гена ОХА-23 была опубликована в 2000 г. и
363 впоследствии было идентифицировано еще 18 аллелей гена blaOXA-23. Гены

364 этой группы ферментов часто переносятся плазмидами и были обнаружены у
365 многих видов *Acinetobacter* spp., а также видов, принадлежащих к пор.
366 *Enterobacteriaceales*. Открытие нескольких генов, подобных bla_{OXA-23}
367 (bla_{OXA-23} , $bla_{OXA-102}$, $bla_{OXA-103}$, $bla_{OXA-105}$, $bla_{OXA-133}$ и $bla_{OXA-134}$) в
368 хромосоме изолятов *Acinetobacter radioresistens* указывает на то, что этот вид
369 является вероятным естественным источником этой группы ферментов. В
370 регионах России происходит быстрое распространение CarR изолятов *A.*
371 *baumannii*, их доля возросла с 3% в 2006-2007 гг. до 64% в 2013-2014 гг.;
372 продуцентами OXA-40 карбапенемаз являлись 39,7% штаммов, OXA-23 –
373 23,8%, OXA-58 – 0,6% (<https://amrmap.ru/>).

374 Нозокомиальные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, устойчивыми к
375 карбапенемам, являются одной из наиболее распространенных проблем для
376 антимикробной терапии. В дополнение к природным механизмам
377 резистентности приобретенные механизмы, такие как продуцирование
378 металло- β -лактамаз и β -лактамаз расширенного спектра, способствуют
379 появлению CarR штаммов. В нашей работе доля *P. aeruginosa* CarR штаммов
380 составила 94%, из изученных штаммов *P. aeruginosa* 15,0% обладали VIM.

381 Установлено, что у одного из шести изученных изолятов *K. pneumoniae*
382 (16,7%) имеется OXA-48. В Российской Федерации продукция карбапенемаз
383 среди представителей пор. *Enterobacteriales* обнаружена чаще всего у вида *K.*
384 *pneumoniae*. При этом наиболее распространёнными карбапенемазами среди
385 *K. pneumoniae* являются типы NDM- и OXA-48.

386 Разнообразие β -лактамаз требует серьёзного подхода к разработке
387 способов их выявления. Детерминанты резистентности характеризуются
388 чрезвычайно быстрым распространением, появляются как новые
389 детерминанты, так и неизвестные ранее сочетания уже изученных
390 детерминант устойчивости. Всё это усложняет выбор правильного курса
391 терапии. Помимо сложностей с подбором адекватной

392 антибиотикотерапии затрудняется контроль за распространением
393 нозокомиальных инфекционных заболеваний, вызываемых
394 полирезистентными микроорганизмами. В связи с этим эпидемиологический
395 надзор в онкологических стационарах требует привлечение различных
396 специалистов и, в частности, врачей онкологов, клинических фармакологов,
397 эпидемиологов, микробиологов. Необходимо не только проводить
398 мониторинг эпидемиологического пейзажа, но и руководствоваться
399 рациональными подходами при назначении антибактериальной терапии. Всё
400 это позволит, в первую очередь, повысить эффективность лечения, а значит,
401 сократить длительность пребывания больных в стационаре и, что
402 немаловажно, уменьшить финансовые затраты.

403 Благодарности

404 Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства
405 здравоохранения РФ по теме «Молекулярно-генетические основы
406 патогенности и антибиотикорезистентности актуальных нозокомиальных и
407 внебольничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний
408 различного генеза», 2015-2016 гг. и 2017-2018 гг. и Российским научным
409 фондом в рамках Конкурса 2018 года "Проведение исследований научными
410 группами под руководством молодых учёных" Президентской программы
411 исследовательских проектов, реализуемых ведущими учёными, в том числе
412 молодыми учёными по проекту «Механизмы формирования успешных
413 генетических линий множественно резистентных гипервирулентных
414 *Klebsiella pneumoniae*», проект № 18-75-10117.

РИСУНКИ

Рис.1

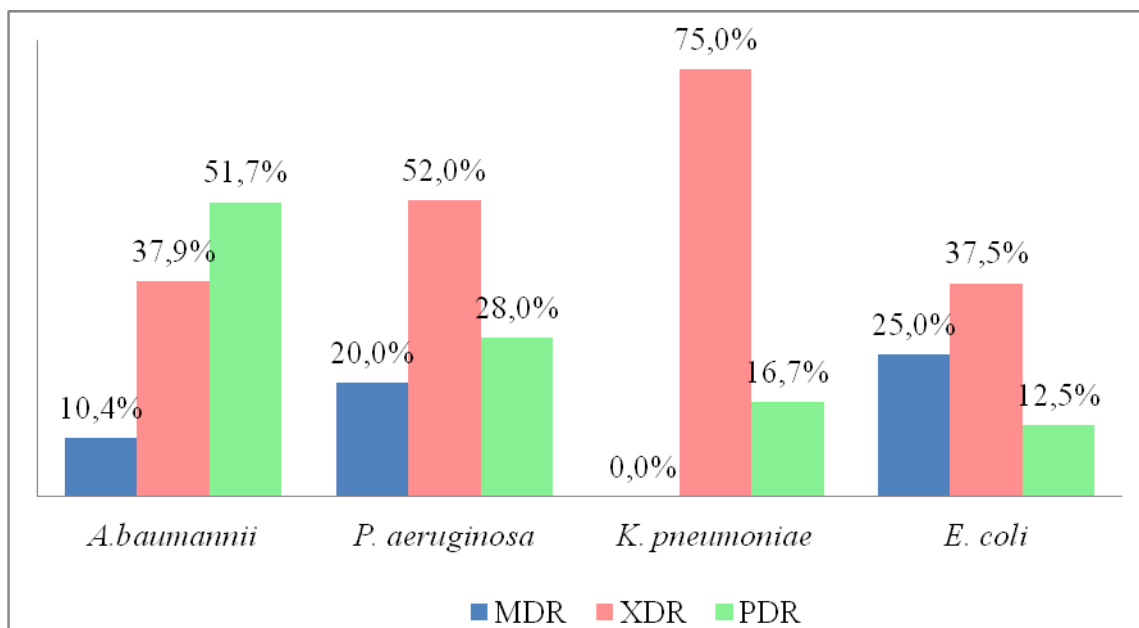


Рисунок 1. Антибиотикорезистентность штаммов из бронхоальвеолярного лаважа (%)

Figure 1. Antibiotic resistance of strains from bronchoalveolar lavage (%)

Рис. 2

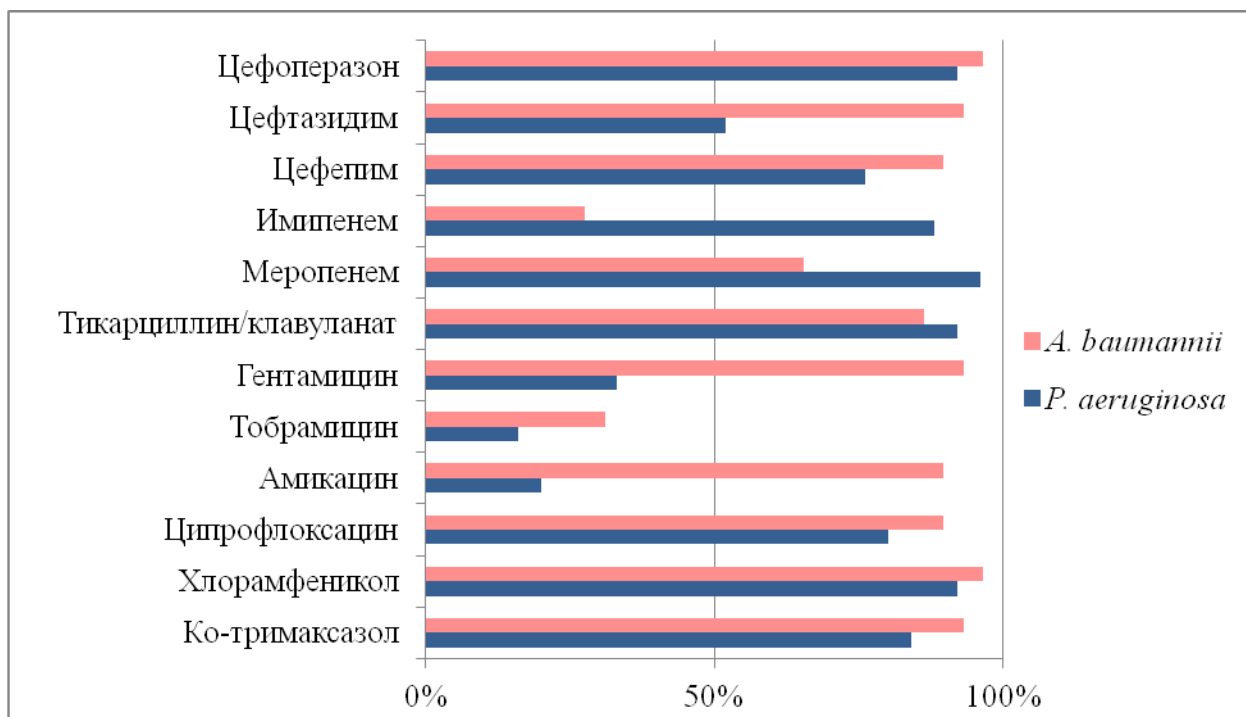


Рисунок 2. Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, изолированных из бронхоальвеолярного лаважа (%)

Figure 2. Antibiotic resistance of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* isolated from bronchoalveolar lavage (%)

Цефоперазон
Cefoperazone

Цефтазидим
Ceftazidime

Цефепим
Cefepim

Имипенем
Imipenem

Меропенем

Меропенем

Тикарциллин/клавуланат
Ticarcillin/Clavulanate

Гентамицин
Gentamicin

Тобрамицин
Tobramycin

Амикацин
Amikacin

Ципрофлоксацин
Ciprofloxacin

Хлорамфеникол
Chloramphenicol

Ко-тримаксазол
Co-trimoxazole

Рис.3

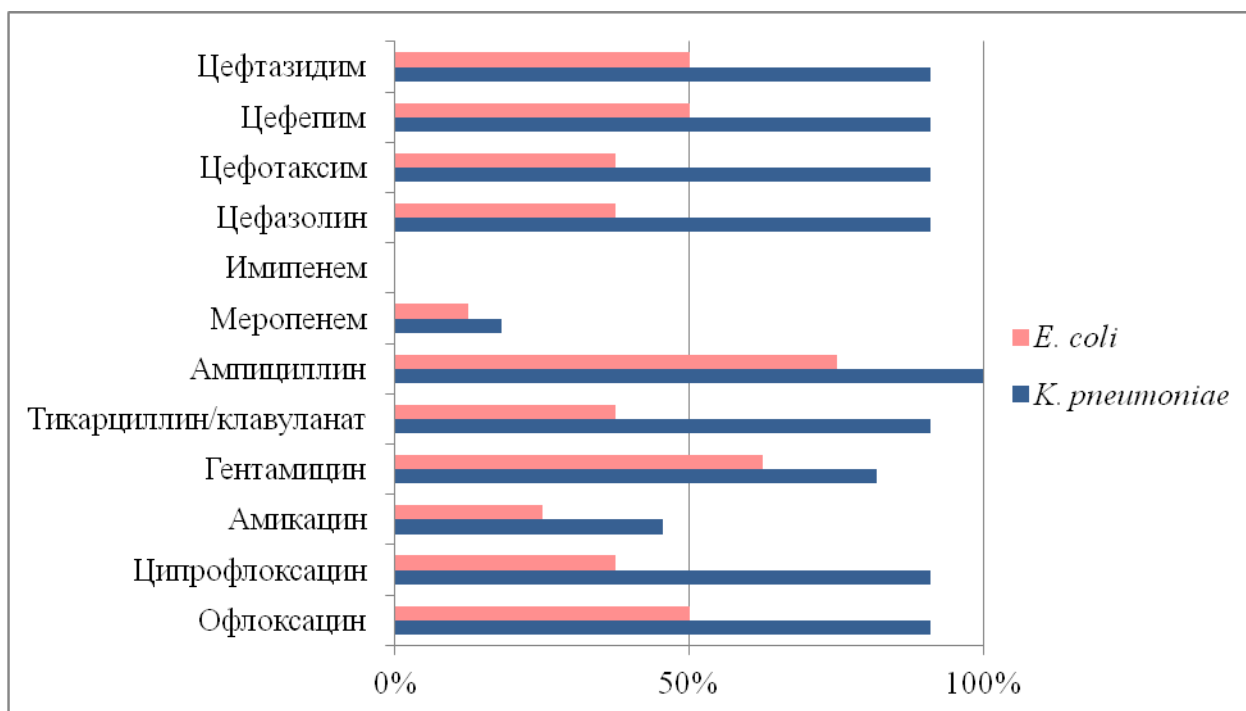


Рисунок 3. Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae*, *E. coli*, изолированных из бронхоальвеолярного лаважа (%)

Figure 3. Antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *E. coli* isolated from bronchoalveolar lavage (%)

Цефтазидим
Ceftazidime

Цефепим
Cefepim

Цефотаксим
Cefotaxime

Цефазолин
Cefazolin

Импипенем
Imipenem

Меропенем

Меропенем

Ампициллин
Ampicillin

Тикарциллин/клавуланат
Ticarcillin/Clavulanate

Гентамицин
Gentamicin

Амикацин
Amikacin

Ципрофлоксацин
Ciprofloxacin

Офлоксацин
Ofloxacin

Рис. 4

Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)

ISSN 2313-7398 (Online)

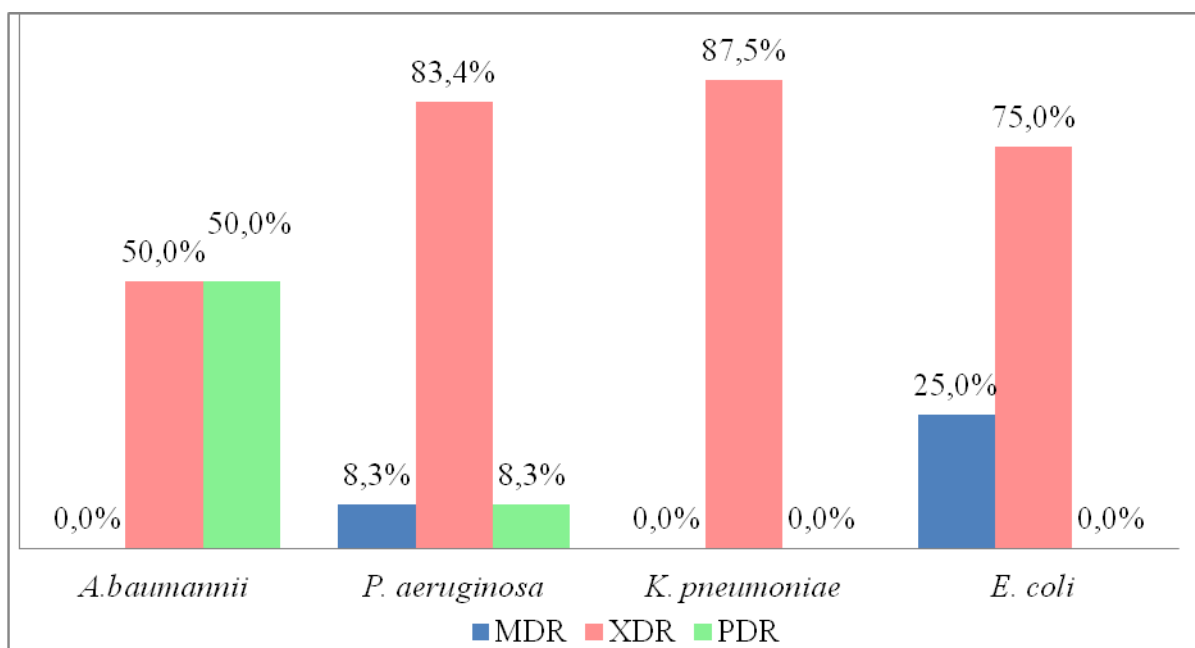


Рисунок 4. Антибиотикорезистентность возбудителей из раневого отделяемого (%)

Figure 4. Antibiotic resistance of pathogens from the wound (%)

Рис. 5

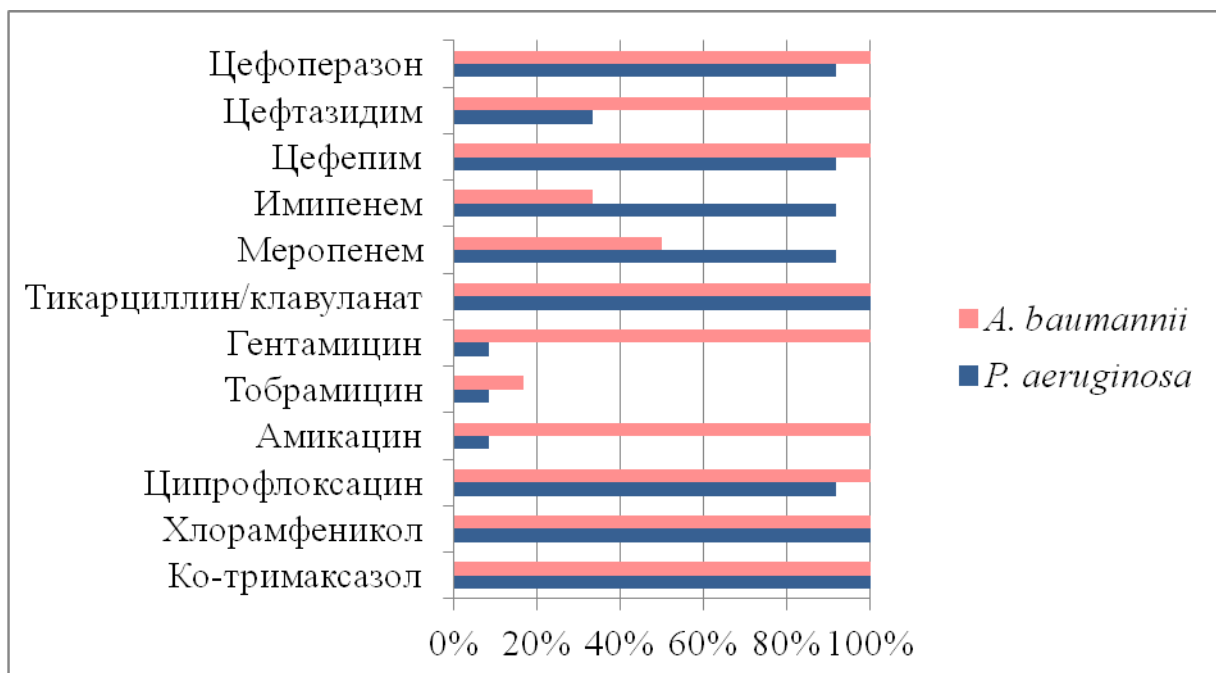


Рисунок 5. Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, изолированных из раневого отделяемого (%)

Figure 5. Antibiotic resistance of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* isolated from wound (%)

Цефоперазон
Cefoperazone

Цефтазидим
Ceftazidime

Цефепим
Cefepim

Имипенем
Imipenem

Меропенем
Meropenem

Тикарциллин/клавуланат
Ticarcillin/Clavulanate

Гентамицин

Gentamicin

Тобрамицин
Tobramycin

Амикацин
Amikacin

Ципрофлоксацин
Ciprofloxacin

Хлорамфеникол
Chloramphenicol

Ко-тримаксазол
Co-trimoxazole

Рис. 6

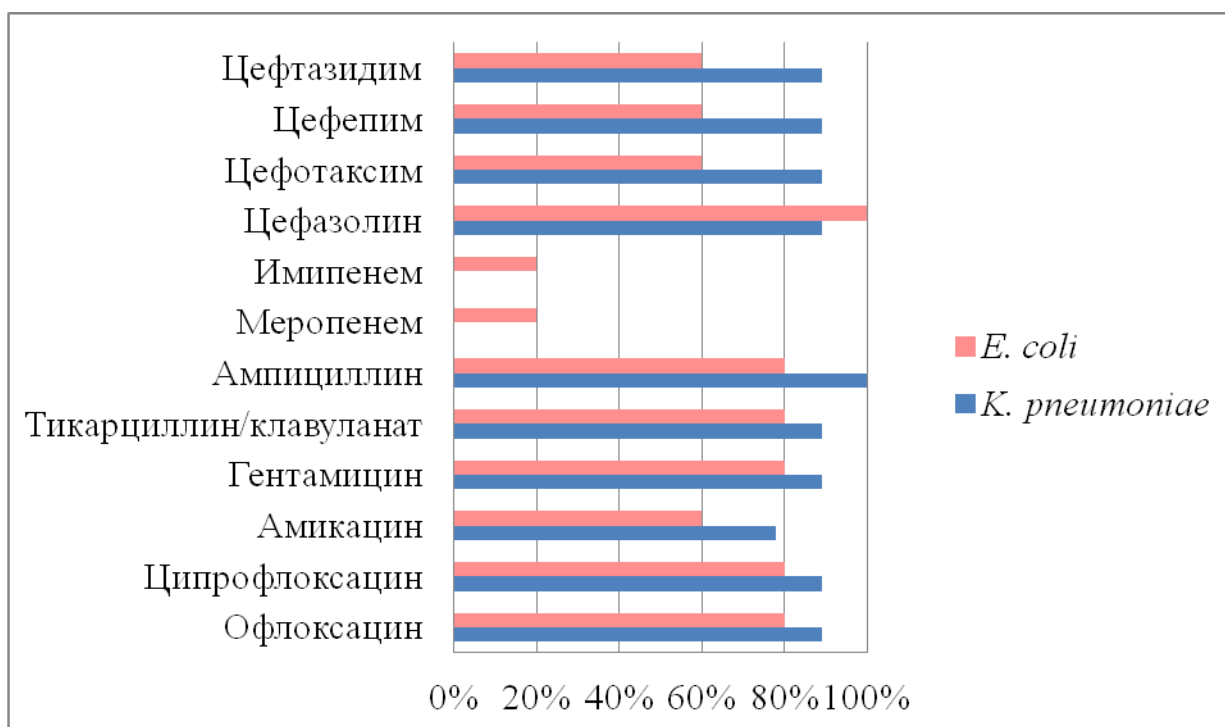


Рисунок 6. Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae*, *E. coli*, изолированных из раневого отделяемого (%)

Figure 6. Antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *E. coli* isolated from isolated from wound (%)

Цефтазидим
Ceftazidime

Цефепим
Cefepim

Цефотаксим
Cefotaxime

Цефазолин
Cefazolin

Имипенем
Imipenem

Меропенем
Meropenem

Ампициллин
Ampicillin

Тикарциллин/клавуланат
Ticarcillin/Clavulanate

Гентамицин
Gentamicin

Амикацин
Amikacin

Ципрофлоксацин
Ciprofloxacin

Офлоксацин
Ofloxacin

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Продукция карбапенемаз штаммами *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, выделенными от онкологических больных

Table 1. Production of carbapenemases by *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* strains isolated from cancer patients

Материал Material	Вид микроорганизма Species	Количество изученных штаммов The number of strains studied	Тип карбапенемаз Type of carbapenemases	Количество штаммов, продуцентов карбапенемаз The number of strains producing of carbapenemases	МПК, карбапенемы (мкг/мл) MIC, carbapenems (mcg/ml)
БАЛ BAL	<i>A. baumannii</i>	6	OXA-40 OXA-23	4 1	2-8 8
РО RO	<i>A. baumannii</i>	10	OXA-40 OXA-23	1 3	4 8
БАЛ BAL	<i>P. aeruginosa</i>	3	VIM	1	>16
РО RO	<i>P. aeruginosa</i>	17	VIM	2	>16
БАЛ BAL	<i>K. pneumoniae</i>	3	OXA-48	1	>32
РО	<i>K. pneumoniae</i>	3	-	0	0,25-1

RO					
----	--	--	--	--	--

Примечание: БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, РО – раневое отделяемое

Note: BAL - bronchoalveolar lavage, RO - wound discharge

МЕТАДААННЫЕ

Сведения об авторах

Автор для переписки:

Хохлова Ольга Евгеньевна, д.б.н., доцент кафедры микробиологии им. доц.
Б.М. Зельмановича

Khokhlova Olga Evgenyevna, PhD, associate professor

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F.Voyno-
Yasenetsky

адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана
Железняка, д. 1. Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian
Federation 660022 тел. +7 (391) 220-13-61, 89080189984, email:
khokhlovaol@mail.ru ORCID: 0000-0002-2829-5117

Соавторы:

И.А. Ларионова, старший преподаватель кафедры микробиологии им. доц.
Б.М. Зельмановича

О.В. Перьянова, к.б.н., заведующий кафедрой микробиологии им. доц. Б.М.
Зельмановича

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО
«Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава
России

Эйдельштейн М.В., к.б.н., заведующий лабораторией НИИ антимикробной
химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского
университета» Минздрава России

Модестов А.А., к.м.н., главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»

Еремеева О.Г. зав. отделением [анестезиологии-реанимации](#), врач анестезиолог-реаниматолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»

Акушева Д.Н., преподаватель кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича

Лобова Т.И., к.б.н., старший преподаватель кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича

Н.К. Поткина, научный сотрудник Российско-Японского научного центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Сидоренко С.В., д.м.н., профессор, руководитель отдел молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА»

Т. Ямамото M.D., Ph.D., профессор, руководитель Международного медицинского образовательно-исследовательского центра (IMERC), Япония

Лазарева Ирина Владимировна, научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА»

Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных

Количество страниц текста - 14,

количество рисунков - 6,

количество таблиц - 1

Раздела журнала: оригинальная статья.

Дата отправления работы: 14.02.2020

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

УДК 616-002.3-08:[615.015.8:615.33]-06:616-006

**Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей
гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных**

**The mechanisms of antibiotic resistance of the main pathogens of
purulent-inflammatory complications in cancer patients**

Хохлова Ольга Евгеньевна, д.б.н., доцент кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1., тел. 89080189984, тел. +7 (391) 220-13-61, email: khokhlovaol@mail.ru ORCID: 0000-0002-2829-5117 (автор для корреспонденции)

Ларионова Ирина Андреевна, преподаватель кафедры микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1., тел. 89080189984, тел. +7 (391) 220-13-61, email: vova_lar@mail.ru

Перьянова Ольга Владимировна, к.б.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1., тел. +7 (391) 220-13-61, 89135698368, email: perianova@mail.ru

Козлов Роман Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России, 214019 Россия, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Крупской, 28 +7 (481) 255 02 75, email: roman.kozlov@antibiotic.ru

Эйдельштейн М.В., к.б.н., заведующий лабораторией НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России, 214019 Россия,
Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)

ISSN 2313-7398 (Online)

Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Крупской, 28 +7 (481) 255 02 75, email:
adm@smolgmu.ru

Модестов Андрей Арсеньевич к.м.н., главный врач КГБУЗ
«Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И.
Крыжановского», Россия 660133 Красноярский край, Красноярск, ул. 1-я
Смоленская, 16, тел.: 222-40-01, email: priem@onkolog24.ru

Еремеева Ольга Геннадьевна зав. отделением анестезиологии-
реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог КГБУЗ «Красноярский краевой
клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»,
Россия 660133 Красноярский край, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16, тел.:
222-40-01, email: priem@onkolog24.ru

Лазарева Ирина Владимировна, научный сотрудник отдела
медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, Федерального
государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский
институт детских инфекций Федерального медико-биологического
агентства». 197022, Санкт-Петербург. E-mail: partina-irina@yandex.ru

Акушева Дарья Николаевна, преподаватель кафедры микробиологии
им. доц. Б.М. Зельмановича Российская Федерация, 660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 1., email: kalllissto@yandex.ru

Лобова Татьяна Ивановна, к.б.н., старший преподаватель кафедры
микробиологии им. доц. Б.М. Зельмановича Российская Федерация, 660022,
г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1., email: yani.lobv@gmail.com

Поткина Надежда Константиновна, научный сотрудник Российско-
Японского центра микробиологии, метагеномики и инфекционных
заболеваний адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул.
Партизана Железняка, д. 1., 89504019747

Сидоренко С.В., д.м.н., профессор, руководитель отдел молекулярной
микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр

инфекционных болезней ФМБА», 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. +7(812) 234-16-70, email: sidorserg@gmail.com

Ямамото Татсуо, PhD, Профессор, Директор Международного медицинского образовательно-исследовательского центра (IMERC) Ниигата, Япония, куратор Российско-Японского центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний email: tatsuo@imerc.jp

Khokhlova Olga Evgenievna, Ph.D., Associate Professor, address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizan Zheleznyak, 1., tel. 89080189984, tel. +7 (391) 220-13-61, email: khokhlovaol@mail.ru ORCID: 0000-0002-2829-5117 (the author for the correspondence)

Larionova Irina Andreevna, teacher of the Department of Microbiology named after Assoc. B.M. Zelmanovich, address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizan Zheleznyak, 1., tel. 89080189984, tel. +7 (391) 220-13-61, email: vova_lar@mail.ru

Perianova Olga Vladimirovna, PhD, head of the department, address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizan Zheleznyak, 1, tel. +7 (391) 220-13-61, 89135698368, email: perianova@mail.ru

Kozlov Roman Sergeevich, MD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of the Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 214019 Russia, Smolensk, str. Krupskaya, 28 +7 (481) 255 02 75, email: roman.kozlov@antibiotic.ru

Eidelshtein MV, Ph.D., Head of the Laboratory, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 214019 Russia, Smolensk Region, g. Smolensk, str. Krupskaya, 28 +7 (481) 255 02 75, email: adm@smolgm.ru

Modestov Andrey Arsenievich Ph.D., head of "Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky", Russia 660133

RESISTANCE OF STRAINS CANCER PATIENTS

Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, str. 1st Smolenskaya, 16, tel: 222-40-01, email: priem@onkolog24.ru

Eremeeva Olga Gennadievna Head of Department of Anesthesiology-Resuscitation, Doctor Anesthesiologist, «Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky», Russia 660133 Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, str. 1st Smolenskaya, 16, tel: 222-40-01, email: priem@onkolog24.ru

Lazareva Irina Vladimirovna, Researcher, Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, “Research Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency”. 197022, St. Petersburg.

Akusheva Daria Nikolaevna, teacher of the Department of Microbiology named after Assoc. B.M. Zelmanovich Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizan Zheleznyak, 1., email: kallisst@yandex.ru

Lobova Tatyana Ivanovna, Ph.D., Senior Lecturer, Department of Microbiology. Assoc. B.M. Zelmanovich Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizan Zheleznyak, 1, email: yani.lobv@gmail.com

Potkina Nadezhda Konstantinovna, Researcher. address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizan Zheleznyak, 1, 89504019747

Sidorenko SV, MD, professor, head of the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology of “Research Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency”, 197022, St. Petersburg, str. Professor Popov, 9. +7 (812) 234-16-70, email: sidorserg@gmail.com

Yamamoto Tatsuo, PhD, Professor, Director email: tatsuoy@imerc.jp

Хохлова О.Е.^{1*}, Ларионова И.А.¹, Перьянова О.В.¹, Козлов Р.С.³, Эйдельштейн М.В.³, Модестов А.А.⁴, Еремеева О.Г.⁴, Лазарева И.В.⁶, Акушева Д.Н.¹, Лобова Т.И.¹, Поткина Н.К.², Сидоренко С.В.⁶, Ямамото Т.^{2,5}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный

медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярск, Россия.

²Российско-Японский центр микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, 660022, Красноярск, Россия.

³ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России, Смоленск, Россия.

⁴КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

⁵Международный медицинский образовательно-исследовательский центр (IMERC) Ниигата, Япония.

⁶ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия

Khokhlova O.E.^a, Larionova I.A.^a, Peryanova O.V.^a, Kozlov R.S.^c, Eidelstein M.V.^c, Modestov A.A.^d, Ereemeeva O.G.^d, Akusheva D.N.^a, Lobova T.I.^a, Potkina N.K.^b, Sidorenko S.V.^f, Yamamoto T.^{b,e}

^aKrasnoyarsk State Medical University named after professor V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

^bRussia-Japan Center of Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

^cSmolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 214019 Russian Federation

^d«Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky», 660133 Russian Federation

^eInternational Medical Education and Research Center, Niigata, Japan

^f Research Institute for Children's Infections of the Federal Medical and Biological Agency, 197022, Russian Federation

Резистентность штаммов от онкобольных

Resistance of strains cancer patients

Ключевые слова: штаммы со множественной резистентностью, молекулярно-генетические механизмы, онкологические больные, гнойно-воспалительные осложнения

Keywords: multi-resistance strains, molecular genetic mechanisms, cancer patients, purulent-inflammatory complications

адрес для переписки с указанием телефона, номера факса и адреса e-mail:

Хохлова Ольга Евгеньевна, к.б.н., доцент, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1., тел. 89080189984, тел. +7 (391) 220-13-61, email: khokhlovaol@mail.ru (автор для корреспонденции)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова, Т.А. Инфекционные осложнения в колоректальной хирургии // Вопросы онкологии. 2012. Том 58. № 6. С. 736-743.
2. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов // Сибирский онкологический журнал. 2017. Том 16. № 1. С. 91–97.
3. Давыдов, М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии // Москва: Практическая медицина. 2009. 472 с.
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. Том 1. № 1. С. 12-14.
5. Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Багирова Н.С., Дьякова С.А., Калинин Т.А., Дмитриева А.И., Шек Е.А., Склеенова Е.Ю. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 26–33.
6. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии) // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Том 45. № 3. С. 20-23.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии (Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова). 2007. 420 с.

8. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Том 50. № 2-3. С. 33-41.
9. Туркутюков В.Б. Молекулярно-генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 28-31.
10. Фенотипическое определение *Enterobacter* – продуцентов β -лактамаз расширенного спектра: обзор и руководство по проведению испытаний. Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней // Клиническая микробиология и инфекционные заболевания. 2008. Том. 14 (Прил. 1). С. 90-103.
11. Хирургические инфекции: руководство. Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб: Питер. 2003. 864 с.
12. Хохлова О.Е. Перьянова О.В., Боброва О.П., Сергеева В.В., Модестов А.А., Еремеева О.Г., Поткина Н.К., Капшук Д.Н., Алабушева А.В., Дыхно Ю.А., Ямамото Т. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у онкологических больных // Вопросы онкологии. 2018. Том 64. № 1. С. 121-125.
13. Яковлев С.В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами, клиническое значение и современные возможности терапии // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. - Т.6. - №4. – С. 133-136.
14. Akiyoshi T., Ueno M., Fukunaga Y., Nagayama S., Fujimoto Y., Konishi T., Kuroyanagi H., Yamaguchi T. Effect of body mass index on short-term outcomes of patients undergoing laparoscopic resection for colorectal cancer: a single

institution experience in Japan // *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2011. № 21. P. 409-414.

15. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study/C. Alberti, C. Brun - Buisson, H. Burchardi et al. // *Intens Care Med.*- 2002.- Vol. 28.- P. 108-121.

16. Avritscher, E.B. Serious postoperative infections following resection of common solid tumors: outcomes, costs, and impact of hospital surgical volume / E. B. Avritscher, C. D. Cooksley, K. V. Rolston, J. M. Swint, G. L. Delclos, L. Franzini, S. G. Swisher, G. L. Walsh, P. F. Mansfield, L. S. Elting // *Support Care Cancer*. - 2014. - № 22. - P. 527–535.

17. Choi, S.M. Multiplex PCR for the detection of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes and methicillin resistance among *Staphylococcus* species / S. M. Choi, S. H. Kim, H. J. Kim, D. G. Lee, J. H. Choi, J. H. Yoo, J. H. Kang, W. S. Shin, M. W. Kang // *Journal of Korean Medical Science*. - 2003. - Vol. 18, № 5. - P. 631-636.

18. Fagon J.Y. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units /J.Y. Fagon, J. Chastre, A. Vuagnat et al. // *JAMA*.- 1996.- Vol. 20:275, № 11.- P. 866-869.

19. Falagas, M.E. Secular trends of blood isolates in patients from a rural area population hospitalized in a tertiary center in a small city in Greece / M.E. Falagas, A. Bakossi, V.D. Pappas // *BMC Microbiol.* – 2006. – V.6. – P.41

20. International working group on the classification of staphylococcal cassette chromosome elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements // *Agents Chemother*. 2009. Vol. 53. P. 4961-4967.

21. David, M.Z. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic / M. Z. David, R. S. Daum // *Clinical Microbiology Reviews* - 2010. - Vol. 23, № 3. - P. 616-687.
22. Ellington, M.J. Decline of EMRSA-16 amongst methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemias in the UK between 2001 and 2007 / M. J. Ellington, R. Hope, D. M. Livermore, A. M. Kearns, K. Henderson, B. D. Cookson, A. Pearson, A. P. Johnson // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. - 2010 -Vol. 65, № 3. - P. 446-448.
23. Johnson, A.P. Surveillance and epidemiology of MRSA bacteraemia in the UK / A. P. Johnson, A. Pearson, G. Duckworth // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. - 2005 -Vol. 56, 3. - P. 455-462.
24. Kondo Y., Ito T., Ma X.X., Watanabe S., Kreiswirth B.N., Etienne J., Hiramatsu K. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome mec type assignment: rapid identification system for mec, ccr, and major differences in junkyard regions // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007. Vol. 51. P. 264-274.
25. Lee H.G., Jang J., Choi J.E. Blood stream infections in patients in the burn intensive care unit // *Infect. Chemother*. 2013. Vol.45. №2. – P. 194–201.
26. Mandel G.L. Principles and Practice of Infections Diseases. 9th ed. Elsevier Churchill Livingstone. 2019. 4176 p.
27. Mariani-Kurkdjian P. Doit C., Bingen E. Extended-spectrum beta-lactamase producing-enterobacteriaceae // *Arch Pediatr*. 2012. № 3. P. 93-96.
28. Martineau F., Picard F.J., Lansac N., Menard C., Roy P.H., Ouellette M., Bergeron M.G. Correlation between the resistance genotype determined by

multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000. Vol. 44. № 2. P. 231-238.

29. McManus B.A., Coleman D.C., Deasy E.C., Brennan G.I., Connell B.O., Monecke S., Ehricht R., Leggett B., Leonard N., Shore A.C. Comparative genotypes, staphylococcal cassette chromosome mec (sccmec) genes and antimicrobial resistance amongst *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* isolates from infections in humans and companion animals // *Plos One*. 2015. № 9. P. 1-18.

30. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen // *Clinical Microbiology Reviews*. 2008. № 21. P. 538–582.

31. Pulcini C., Binda F., Iamkang A.S., Trett A., Charani E. Developing core elements in checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach // *Clinical Microbiology and Infection*. 2019. Vol. 25. № 1. P. 20-25.

32. Ray S., Anand D., Purwar S., Samanta A., Upadheey KV. Association of high mortality with extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL) positive cultures in community acquired infections // *Journal of Critical Care*. 2018. № 44. P. 255-260.

33. Rolston K.V., Neshor L., Tarrand J. Current microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a retrospective review // *Infectious Diseases and Therapy*. 2014. № 3. - P. 245–256.

34. Unal S. Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Isolated in the MYSTIC Program, 2002–2004 // *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2005. Vol. 53. №4. P. 256–271.

35. Takano T., Hung W.C., Shibuya M., Higuchi W., Iwao Y., Nishiyama A., Reva I., Khokhlova O.E., Yabe S., Ozaki K., Takano M., Yamamoto T. A new local variant (ST764) of the globally disseminated ST5 lineage of hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the virulence determinants of community-associated MRSA // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. Vol. 57. P. 1589-1595.
36. Takano T., Higuchi W., Zaraket H., Otsuka T., Baranovich T., Enany S., Saito K., Isobe H., Dohmae S., Ozaki K., Takano M., Iwao Y., Shibuya M., Okubo T., Yabe S., Shi D., Reva I., Teng L.J., Yamamoto T. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2012. - Vol. 56, № 12. - P. 6441-6441.
37. 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 low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods // *PLoS One*. 2015. Vol. 10(3):e0123690. P. 1-13.
38. Warnes S.L., Highmore C.J., Keevil C.W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes on abiotic touch surfaces: implications for public health // *MBio*. 2012. Vol. 3. № 6. P. 489-501.
39. Wilson H., Torok M.E. Extended-spectrum-beta-lactamases-producing and carbapenem,-producing Enterobacteriaceae // *Microbial genomics*. 2018. Vol. 4. P. 1-14.