

УДК 579.63; 616.596-002.8; 615.035.4; 615.282

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВИ

© Марина Викторовна Смирнова¹, Светлана Дмитриевна Артемук¹,
Елена Ивановна Белькова¹, Александра Анатольевна Мельцер¹,
Надежда Сергеевна Козлова^{2,3}, Ольга Юрьевна Тимирбаева²,
Динара Аслановна Куготова²

¹ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург. 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова.

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Надежда Сергеевна Козлова — доцент кафедры микробиологии. E-mail: spbkns@gmail.com

Резюме. Среди энтеробактерий, выделенных из крови больных многопрофильного стационара Санкт-Петербурга, преобладали штаммы *Klebsiella pneumoniae* (76,0%) и *Escherichia coli* (22,6%). Определение чувствительности энтеробактерий к 9 антимикробным препаратам выявило высокий удельный вес антибиотикорезистентных культур с преобладанием полирезистентных (MDR) штаммов (88,4%). Доля изолятов, нечувствительных к карбапенемам, была велика ((38,4%), особенно у *K. pneumoniae* (46,8%). Фенотипом экстремальной резистентности (нечувствительностью ко всем изученным АМП) обладала треть (33,6%) изолятов энтеробактерий, в том числе 46,4% штаммов *K. pneumoniae* и 9,1% культур *E.coli*, при этом почти половина таких культур была выделена в одном из отделений больницы. Распространение в стационаре клебсиелл и появление эшерихий с фенотипом экстремальной резистентности является опасным прогностическим признаком, свидетельствующим о значительном сужении группы препаратов выбора для лечения инфекций, вызванных такими штаммами, и необходимости мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах.

Ключевые слова: энтеробактерии, клебсиеллы, эшерихии, антибиотикорезистентность, многопрофильный стационар.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF ENTEROBACTERIAE STRAINS ISOLATED FROM BLOOD

© Marina V. Smirnova¹, Svetlana D. Artemuk¹, Elena I. Belkova¹, Alexandra A. Melzer¹,
Nadezhda S. Kozlova^{2,3}, Dinara A. Kugotova², Olga U. Timirbaeva²

¹ CityMariinsky hospital, Saint-Petersburg. 191014, St. Petersburg, Liteyny pr., 56

² North-Western State Medical University after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Nadezhda S. Kozlova — associate professor, department of microbiology. E-mail: spbkns@gmail.com

Klebsiella pneumoniae (76.0%) and *Escherichia coli* (22.6%) strains prevailed among enterobacteria isolated from the blood of patients from the multidisciplinary hospital in St. Petersburg. Detection

the susceptibility of enterobacteria to 9 antimicrobial agents revealed a high proportion of antibiotic-resistant cultures with a predominance of multiresistant (MDR) strains (88.4%). The proportion of insensitive to carbapenems isolates was high (38.4%), especially in *K. pneumoniae* (46.8%). A third (33.6%) isolates of enterobacteria, including 46.4% of *K. pneumoniae* strains and 9.1% of *E. coli* cultures, were resistant to all studied antimicrobial agents. Almost half of such cultures (46.9%) were isolated in one of the departments of the hospital. Spread of extreme resistant *K. pneumoniae* strains and appearance of same *E. coli* cultures, is a dangerous sign of the significant decrease in carbapenems and other antimicrobial agents efficacy towards infections, caused by such strains and confirm the necessity of antimicrobial resistance monitoring in hospitals strains.

Key words: Enterobacteria, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, resistance to antibiotics, multidisciplinary hospital.

ВВЕДЕНИЕ

В стационарах в результате взаимодействия факторов больничной среды и селективного давления антибиотиков и дезинфектантов создаются уникальные условия, приводящие к формированию культур с высоким уровнем адаптации к больничной среде, так называемых госпитальных или внутрибольничных штаммов [1, 2]. Особенностями их биологических свойств является множественная устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) разных механизмов действия [2, 3], а также дезинфектантам, позволяющая им размножаться в дезинфицирующих растворах, не теряя при этом генов антибиотикорезистентности [4]. Для ряда таких штаммов характерна еще и повышенная способность к адгезии на биотических и абиотических поверхностях, что позволяет им образовывать биопленки на поверхности медицинских девайсов и вызывать развитие гнойно-септических инфекций (ГСИ) различной локализации [2, 4, 5]. Такая способность проявляется как у грибов рода *Candida* [6, 7], так и у многих грамположительных, таких, как стрептококки и стафилококки [8, 9], и грамотрицательных бактерий, в частности псевдомонад [4] и энтеробактерий [4, 5]. Распространение антибиотикорезистентных штаммов с высокой адгезивной способностью ведет к значительному увеличению риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), преимущественно гнойно-септических [1, 2]. Госпитальные штаммы в многопрофильных стационарах характеризуются большим видовым разнообразием [2, 10] и представлены прежде всего стафилококками и энтерококками, а также ферментирующими грамотрицательными бактериями и энтеробактериями, прежде всего клебсиеллами [11, 12] и эшерихиями [11, 13]. В последние годы среди возбудителей нозокомиальных ГСИ на первое место выходит один из представите-

лей энтеробактерий — *Klebsiella pneumoniae*, которая, являясь «коллектором» генов антибиотикорезистентности [12], характеризуется множественной лекарственной устойчивостью [2, 12, 14] к большинству АМП. В последние годы все большее распространение в стационарах получают штаммы *K. pneumoniae*, являющиеся продуцентами разных типов карбапенемаз, в частности NDM-1, KPC, OXA-48 и VIM типов [15, 16]. Карбапенемрезистентные культуры, как правило, характеризуются ассоциированной устойчивостью к АМП других групп, составляя в отдельных стационарах до 50% выделенных штаммов [10, 11, 12], при этом Санкт-Петербург можно оценить как наиболее неблагоприятный по эпидемиологической обстановке город, так как в нем были выявлены карбапенемазы всех 4 групп [12, 15]. Немного отстают от клебсиелл и другие энтеробактерии, в частности *Escherichia coli* [11]. Вследствие этого очень важным представляется мониторинг распространения и резистентности штаммов энтеробактерий, особенно выделенных из крови, на локальном уровне, т.е. в условиях отдельных стационаров, особенно многопрофильных, что и явилось целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 146 штаммов энтеробактерий, выделенных бактериологическим методом из крови пациентов многопрофильного стационара в 2018 г. Идентификацию бактерий проводили классическими методами. Согласно клиническим рекомендациям по определению чувствительности к антимикробным препаратам, 2015 [17], определяли чувствительность выделенных штаммов к девяти антимикробным препаратам — ампициллину (Ap), комбинациям амоксициллин/клавуланат (Am/cl) и цефоперазон/сульбактам (Cp/sb), цефотаксиму (Ctx), цефтазидиму (Czd), ципро-

флуксацину (Cip), амикацину (Ak), имипенему (Im) и меропенему (Mer). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 (США) [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более трех четвертей выделенных из крови больных в стационаре энтеробактерий составили штаммы *Klebsiella pneumoniae* (76,0%), более чем в три раза ниже был удельный вес *Escherichia coli* (22,6%). Было выделено также по одному штамму *Salmonella enterica* serovar *enteritidis* (0,7%) и *Proteus mirabilis* (0,7%). Большая часть штаммов энтеробактерий (95,9%) оказались устойчивыми хотя бы к одному антимикробному препарату. Из шести чувствительных ко всем изученным АМП культур 5 являлись *E. coli* и один изолят — *S. Enteritidis*. Как видно на рис. 1, подавляю-

щее большинство энтеробактерий были резистентны к ампициллину (95,9%), цефалоспоринам (цефотаксиму и цефтазидиму — по 93,8%), фторхинолонам (ципрофлоксацину — 91,1%) и амоксициллин/клавуланату (90,4%). Несколько меньшей была доля культур, устойчивых к комбинации цефоперазон/сульбактам (79,5%), еще реже встречались штаммы, резистентные к амикацину (57,5%). Нечувствительными к карбапенемам (имипенему и меропенему) оказались более трети (38,4%) штаммов энтеробактерий, при этом все такие изоляты характеризовались ассоциированной резистентностью к ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам, и только 12,5% из них были чувствительны к амикацину. Удельный вес полирезистентных (MDR) штаммов был высок (рис. 2) и составил 88,4%. Всего у энтеробактерий было выявлено 12 различных спектров антибиотикорезистентности.

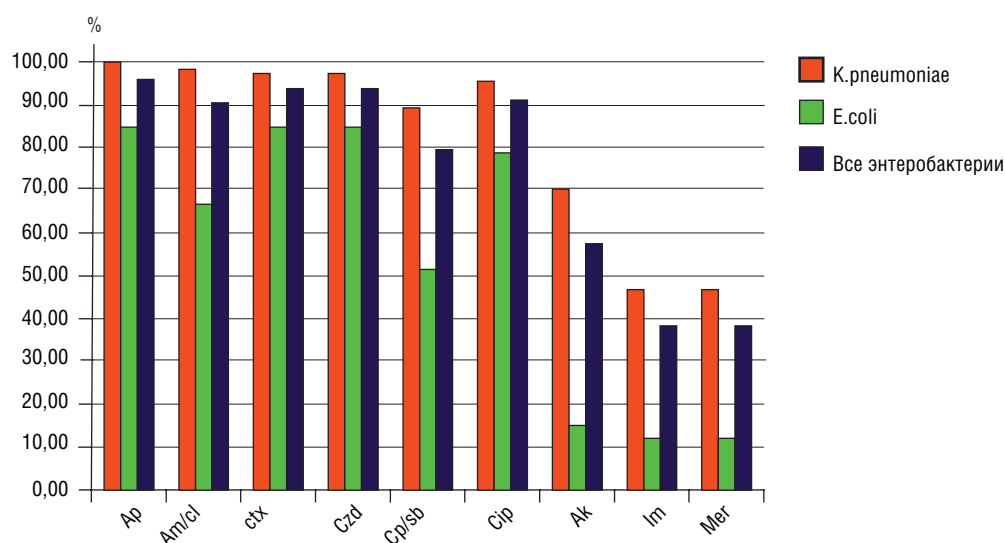


Рис. 1. Устойчивость энтеробактерий, выделенных из крови, к отдельным АМП. Ap — ампициллин, Am/cl — амоксициллин/клавуланат, Cp/sb — цефоперазон/сульбактам, Ctx — цефотаксим, Czd — цефтазидим, Cip — ципрофлоксацин, Ak — амикацин, Im — имипенем, Mer — меропенем

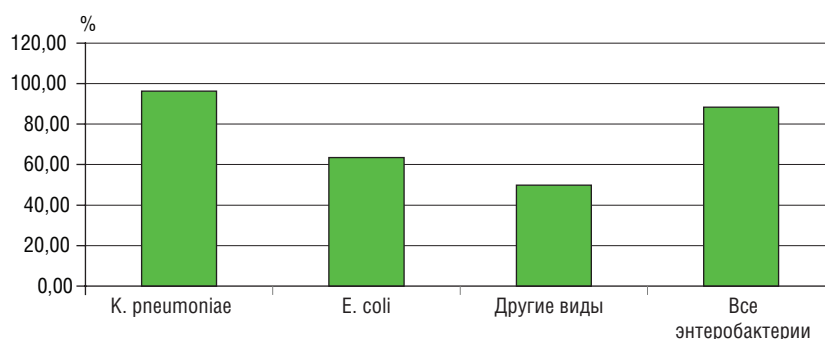


Рис. 2. Удельный вес MDR-штаммов среди энтеробактерий

Как уже говорилось, *K. pneumoniae* является наиболее актуальным возбудителем внутрибольничных ГСИ в стационарах, особенно многопрофильных, достигая высокого удельного веса среди всех возбудителей таких инфекций. Так, в одном из многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга в 2015 г. [2] ее удельный вес превысил четверть общего числа возбудителей ГСИ (25,4%) и составил более половины от числа выделенных энтеробактерий (59,8%). В исследовании МАРАФОН [11] в стационарах РФ в 2013–14 гг. также преобладала *K. pneumoniae* (48,7% изолятов энтеробактерий и 20,6% от общего числа возбудителей). Высок ее удельный вес и среди возбудителей ГСИ в психиатрических стационарах [14, 19]. В проведенном нами исследовании все выделенные штаммы *K. pneumoniae* оказались устойчивыми не менее чем к трем антимикробным препаратам. Все культуры проявляли природную устойчивость к ампициллину, связанную с продукцией хромосомных бета-лактамаз. Подавляющее большинство изолятов были резистентны к комбинации амоксициллин/клавуланат (98,2%), цефалоспорином (97,3%), фторхинолонам (95,5%) и комбинации цефоперазон/сульбактам (89,2%). Более двух третей штаммов были нечувствительны к амикацину и почти половина (46,8%) — к карбапенемам. Штаммы клебсиелл с NDM-1 карбапенемазой впервые в РФ были выявлены в ста-

онарах Санкт-Петербурга в 2012 г. [20] и уже через несколько лет получили большое распространение во многих стационарах города и страны [15]. Подавляющее большинство выделенных культур (96,4%) составили MDR-штаммы. У клебсиелл было выявлено 9 спектров антибиотикорезистентности, при этом почти половина изолятов была устойчива к девяти антимикробным препаратам (41,4%), 27,0% — к шести и 18,9% — к семи АМП. Фенотипом экстремальной резистентности (устойчивостью ко всем изученным АМП) обладала почти половина изолятов *K. pneumoniae* (41,4%). Следующими по распространенности оказались культуры со спектрами одновременной резистентности к шести (ApAm/clCtxCzdCp/sbCip) и семи (ApAm/clCtxCzdCp/sbCipAk) антибиотикам (21,6% и 18,9% соответственно). Изоляты с наборами детерминант устойчивости к восьми (ApAm/clCtxCzdCp/sbCipImMer) и шести (ApAm/clCxtCzdCipAk) препаратам составили по 5,4%. *K. pneumoniae* с остальными спектрами резистентности были представлены единичными штаммами. Таким образом, изоляты с тремя наиболее распространенными наборами детерминант устойчивости составили более трех четвертей от общего числа выделенных культур (82,0%).

В исследовании МАРАФОН [11] в стационарах РФ в 2013–14 гг. на втором месте среди энтеробактерий — возбудителей ГСИ находи-

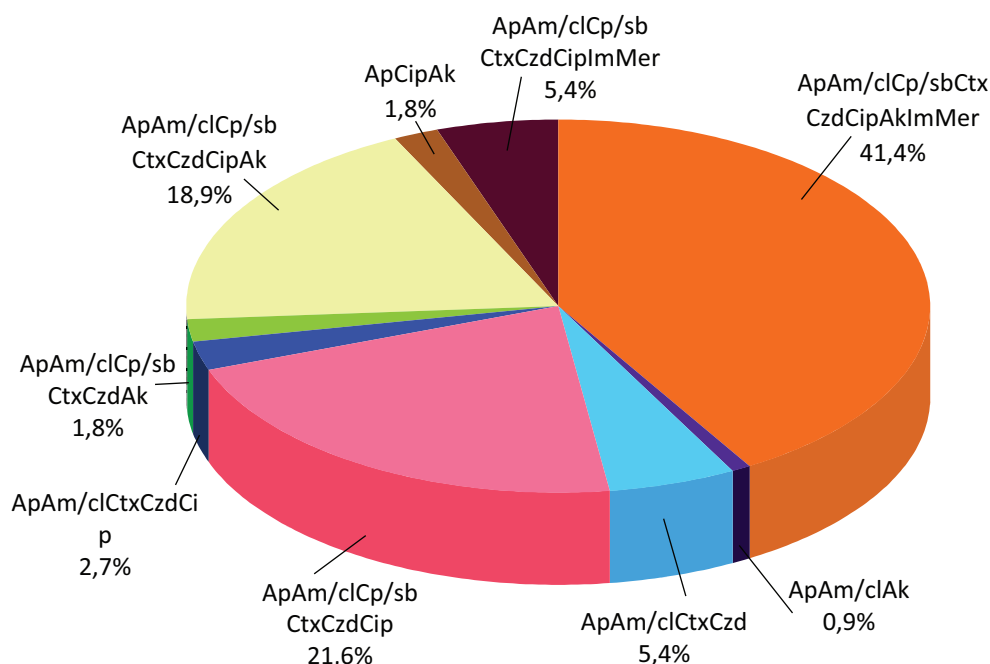
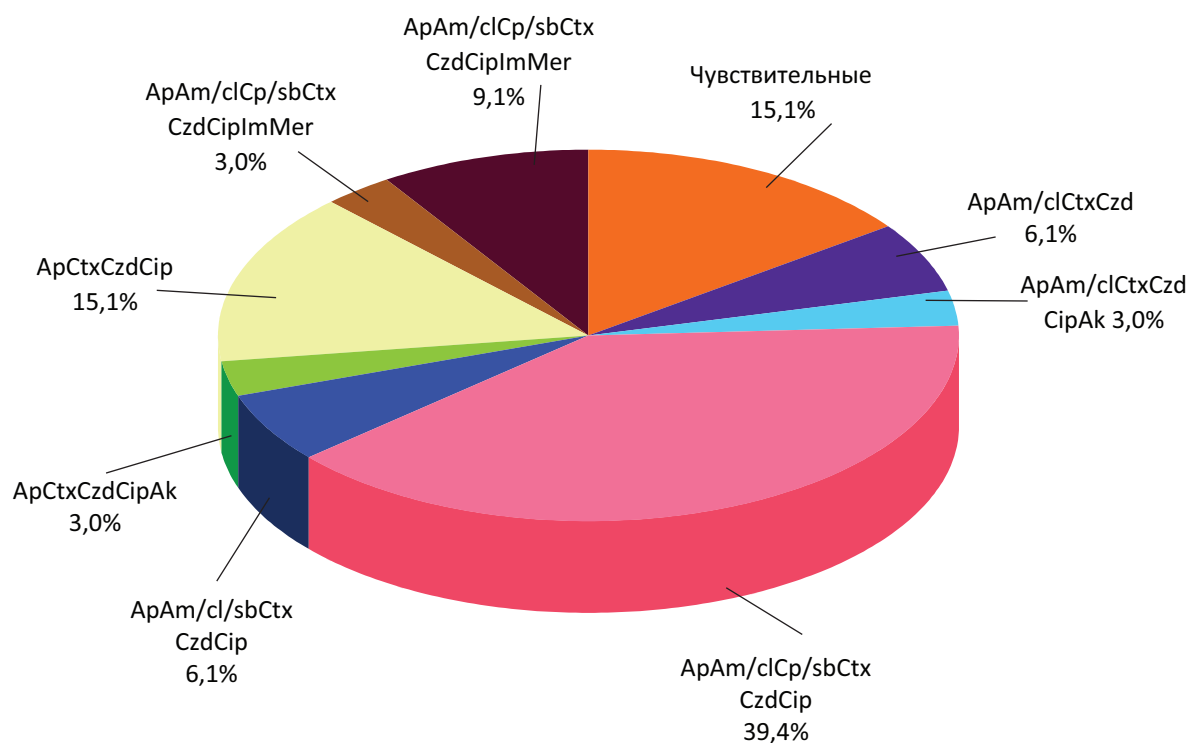


Рис. 3. Спектры антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*

Рис. 4. Спектры антибиотикорезистентности *E. coli*

лась *E. coli*, удельный вес которой составил 26,2% от числа энтеробактерий и 11,1% от общего числа выделенных культур. В нашем исследовании доля кишечной палочки составила 22,6%, при этом 84,8% изолятов оказались устойчивы к АМП. Большая часть штаммов эшерихий была резистентна к ампициллину (84,8%), цефалоспорином (84,8%) и фторхинолонам (78,8%), несколько меньшей была доля культур, устойчивых к ингибиторзащищенным пенициллинам — комбинациям амоксициллин/клавуланат (66,7%) и цефоперазон/сульбактам (51,5%). Удельный вес изолятов, нечувствительных к амикацину и карбапенемам был более чем в 3 раза ниже (15,1% и 12,1% соответственно). Доля MDR-штаммов была в полтора раза меньше, чем у клебсиелл, и составила 63,6%. У эшерихий было выявлено 8 спектров антибиотикорезистентности, при этом почти половина изолятов была устойчива к шести антимикробным препаратам (42,4%), 21,2% — к четырем и по 9,1% — к пяти и девяти препаратам. Наиболее распространенными были изоляты с устойчивостью к ApAm/clCtxCzdCp/sbCip, составившие более трети выделенных культур эшерихий (39,4%), вдвое реже выявлялись штаммы, резистентные к ApCtxCzdCip (15,1%). Было выявлено только 3 изолята (9,1%) с фенотипом экстремальной резистентности, остальные спектры были представлены

единичными штаммами. Удельный вес культур с тремя наиболее распространенными наборами детерминант устойчивости составили вместе 63,6% от общего числа эшерихий и 75,0% от количества резистентных изолятов.

Из 12 спектров антибиотикорезистентности общими для клебсиелл и эшерихий оказались только 5, при этом их распределение было неодинаковым у бактерий этих двух видов. Так, штаммы с самым распространенным у клебсиелл спектром (41,4%) у эшерихий составили всего 9,1%, и только один спектр устойчивости, преобладающий у эшерихий (39,4%), был вторым по распространенности и у клебсиелл (21,6%). Единственный штамм *S. Enteritidis* был чувствителен ко всем изученным АМП, изолят *P. mirabilis* — нечувствителен к ампициллину, цефалоспорином, ингибиторзащищенным пенициллинам и фторхинолонам.

Таким образом, фенотипом экстремальной резистентности обладала треть (33,6%) изолятов энтеробактерий, выделенных из крови, в том числе почти половина штаммов *K. pneumoniae* (41,4%) и 9,1% культур *E. coli*. Необходимо отметить, что такие штаммы выделялись из крови больных двенадцати различных отделений стационара, однако почти половина из них (46,9%), в том числе 45,6% клебсиелл и две из трех культур эшерихий, была выделена

у пациентов одного из отделений больницы, а именно хирургической реанимации.

ВЫВОДЫ

Штаммы энтеробактерий, выделенные из крови пациентов многопрофильного стационара, характеризовались высоким уровнем резистентности к большинству изученных антимикробных препаратов с преобладанием MDR-культур (88,4%). Выявлен высокий удельный вес штаммов энтеробактерий, нечувствительных к карбапенемам (38,4%), особенно клебсиелл (46,8%). Фенотипом экстремальной резистентности (нечувствительностью ко всем изученным АМП) обладала треть (33,6%) изолятов энтеробактерий, в том числе почти половина штаммов *K. pneumoniae* (46,4%) и 9,1% культур *E. coli*. Распространение в стационаре клебсиелл и появление эшерихий с фенотипом экстремальной резистентности является опасным прогностическим признаком, свидетельствующим о значительном сужении группы препаратов выбора для лечения инфекций, вызванных такими штаммами, которые ограничиваются в настоящее время, по данным ряда авторов [2, 11], всего несколькими АМП, в частности, полимиксином, колистином и тигециклином.

ЛИТЕРАТУРА

- Сбойчаков В.Б., Москалев А.В., Андреев В.А. и соавт. Медицинская микробиология. СПб.: ВМедА; 2017.
- Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20(1): 40–48.
- Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Косякова К.Г. и соавт. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий, выделенных в стационарах двух районов Санкт-Петербурга. Проблемы медицинской микологии. 2017; 19(1): 34–42.
- Каменева О.А., Косякова К.Г. Устойчивость к антибиотикам *Serratia marcescens* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из дезинфицирующих растворов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 6: 58.
- Зачиняева А.В., Зачиняев Я.В., Мирошниченко И.И. Ассоциация микроорганизмов, участвующих в формировании биопленки обрастания на полимерных материалах. Иммунология, аллергология, инфектология. 2009; 1: 27.
- Зачиняева А.В., Зачиняев Я.В. Оценка риска персистенции пленкообразующих изолятов грибов *Candida* среди больных с тяжелой сочетанной травмой. Успехи медицинской микологии. 2016; 15: 307–309.
- Зачиняев Я.В., Зачиняева А.В. Современные методы идентификации процесса пленкообразования у грибов. Novainfo. 2018; 1(92): 89–92.
- Степанов А.С., Васильева Н.В., Щербина Е.С., Каменева О.А., Косякова К.Г. Резистентность различных серогрупп *Streptococcus* spp. к антимикробным препаратам. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20(4): 55–58.
- Степанов А.С., Богомолова К.А., Лакомова П.А., Васильева Н.В. Новые подходы к оценке биопленкообразующей активности *Staphylococcus* spp. Проблемы медицинской микологии. 2018; 20(1): 49–54.
- Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г. и соавт. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях. Медицинский алфавит. 2018. Т. 2; 35(372): 14–19.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19(1): 49–56.
- Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. Инфекция и иммунитет. 2018; 8(1): 79–84.
- Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антимикробным препаратам эшерихий, выделенных в многопрофильном стационаре. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(4): 83–89.
- Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А., Голубева Ю.В., Григорьева Л.Г., Метляева А.В. Чувствительность к антибиотикам госпитальных штаммов энтеробактерий в психиатрической больнице. Успехи медицинской микологии. 2018; 18: 263–266.
- Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России. Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2017; 17(1): 36–41.
- Козлова Н.С., Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А., Голубева Ю.В., Баранцевич Н.Е. Антибиотикорезистентность штаммов *Klebsiella pneumoniae* в психиатрической больнице. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20(S1): 24–25.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Клинические рекомендации. М.: 2015. Доступен по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
- Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика; 1999.

19. Пилипенко С.Б., Мамонова Е.А., Голубева Ю.В. и соавт. Антибиотикорезистентность штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в психиатрической больнице Санкт-Петербурга в 2014 г. Бактериология. 2017; 2(3): 88.
20. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *Klebsiella pneumoniae* в Санкт-Петербурге. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016; 18(3): 196–199.

REFERENCE

1. Sbojchakov V.B., Moskalev A.V., Andreev V.A. i soavt. Medicinskaya mikrobiologiya. [Medical microbiology]. SPb.: VMedA; 2017. (in Russian).
2. Kozlova N.S., Barancevich N.E., Barancevich E.P. Antibiotikorezistentnost' vzbuditelej gnojno-septicheskih infekcij v mnogoprofil'nom stacionare. [Antibiotic resistance of pathogens of purulent-septic infections in a multidisciplinary hospital]. Problemy medicinskoj mikologii. 2018; 20 (1): 40–48. (in Russian).
3. Kozlova N.S., Barancevich N.E., Kosyakova K.G. i soavt. CHuvstvitel'nost' k antibiotikam enterobakterij, vydelennyh v stacionarah dvuh rajonov Sankt-Peterburga. [Susceptibility to antibiotics of enterobacteria isolated in hospitals in two districts of St. Petersburg]. Problemy medicinskoj mikologii. 2017; 19(1): 34–42. (in Russian).
4. Kameneva O.A., Kosyakova K.G. Ustojchivost' k antibiotikam *Serratia marcescens* i *Pseudomonas aeruginosa*, vydelennyh iz dezinficiruyushchih rastvorov [Antibiotic resistance of *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from disinfectant solutions]. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2013; 6: 58. (in Russian).
5. Zachinyaeva A.V., Zachinyaev YA.V., Miroshnichenko I.I. Associaciya mikroorganizmov, uchastvuyushchih v formirovanii bioplenki obrastaniya na polimernyh materialah [Association of microorganisms involved in the formation of fouling biofilms on polymeric materials]. Uspekhi medicinskoj mikologii. 2009; 1: 27. (in Russian).
6. Zachinyaeva A.V., Zachinyaev YA.V. Ocenka riska persistencii plenkoobrazuyushchih izolyatov gribov r. *Candida* sredi bol'nyh s tyazhelej sochetannoj travmoj [Risk assessment of persistence of film-forming isolates of *Candida* among patients with severe combined trauma]. Uspekhi medicinskoj mikologii. 2016; 15: 307–309. (in Russian).
7. Zachinyaev YA.V., Zachinyaeva A.V. Sovremennye metody identifikacii processa plenkoobrazovaniya u gribov [Modern methods for identifying the process of film formation in fungi]. Novainfo. 2018; 1 (92): 89–92. (in Russian).
8. Stepanov A.S., Vasil'eva N.V., SHCherbina E.S., Kameneva O.A., Kosyakova K.G. Rezistentnost' razlichnyh serogrupp *Streptococcus* spp. k antimikrobnym preparatam [Resistance of various serogroups *Streptococcus* spp. to antimicrobial drugs]. Problemy medicinskoj mikologii. 2018; 20 (4): 55–58. (in Russian).
9. Stepanov A.S., Bogomolova K.A., Lakomova P.A., Vasil'eva N.V. Novye podhody k ocenke bioplenkoobrazuyushchej aktivnosti *Staphylococcus* spp. [New approaches to assess the biofilm-forming activity of *Staphylococcus* spp.]. Problemy medicinskoj mikologii. 2018; 20(1): 49–54. (in Russian).
10. Esaulenko N.B., Kameneva O.A., Kosyakova K.G. i soavt. Nozokomial'nye infekcii i mikrobiologicheskij monitoring v mnogoprofil'nyh leчебnyh uchrezhdeniyah. [Nosocomial infections and microbiological monitoring in multidisciplinary medical institutions]. Medicinskij alfavit. 2018. Vol. 2; 35(372): 14–19. (in Russian).
11. Suhorukova M.V., Ejdel'shtejn M.V., Skleenova E.YU. i soavt. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» v 2013–2014 gg. [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolated in Russia: results of the national multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014.]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2017; 19(1): 49–56. (in Russian).
12. Kozlova N.S., Barancevich N.E., Barancevich E.P. CHuvstvitel'nost' k antibiotikam shtammov *Klebsiella pneumoniae*, vydelennyh v mnogoprofil'nom stacionare. [Susceptibility to antibiotics of strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated in a multidisciplinary hospital]. Infekciya i immunitet. 2018; 8 (1): 79–84. (in Russian).
13. Kozlova N.S., Barancevich N.E., Barancevich E.P. CHuvstvitel'nost' k antimikrobnym preparatam esherihij, vydelennyh v mnogoprofil'nom stacionare. [Susceptibility to antimicrobial agents of *Escherichia* isolated in a multidisciplinary hospital]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2016; 65(4): 83–89. (in Russian).
14. Pilipenko S.B., Mamonova E.A., Golubeva YU.V., Grigor'eva L.G., Metlyaeva A.V. CHuvstvitel'nost' k antibiotikam gospital'nyh shtammov enterobakterij v psichiatricheskoj bol'nice [Susceptibility to antibiotics of hospital strains of enterobacteria in a psychiatric hospital]. Uspekhi medicinskoj mikologii. 2018; 18: 263–266. (in Russian).
15. Ejdel'shtejn M. V., ZHurvlev V. S., SHek E.A. Rasprostranennost' karbapenemaz sredi nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v Rossii [Prevalence of Nosocomial Strains Enterobacteriaceae Have Carbapenemases in Russia.]. Izv. Sarat. un-ta. Nov. ser. Ser. Himiya. Biologiya. Ekologiya. 2017; 17 (1): 36–41. (in Russian).
16. Kozlova N.S., Pilipenko S.B., Mamonova E.A., Golubeva YU.V., Barancevich N.E. Antibiotikorezistent-

- nost' shtammov Klebsiella pneumonia v psichiatricheskoy bol'nice [Antibiotic resistance of Klebsiella pneumonia strains in a psychiatric hospital]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2018; 20(S1): 24–25. (in Russian).
17. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibiotikam. [Determination of the Susceptibility of microorganisms to antibiotics]. Klinicheskie rekomendacii. M.: 2015. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>. (in Russian).
18. Glanz C. Biomedical statistics: Per. from English. M.: Practice; 1999:
18. Glanc C. Mediko-biologicheskaya statistika. [Biomedical statistics]. M.: Praktika; 1999. (in Russian).
19. Pilipenko S.B., Mamonova E.A., Golubeva YU.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost' shtammov Klebsiella pneumoniae, vydelennyh v psichiatricheskoy bol'nice Cankt-Peterburga v 2014 g. [Antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae strains isolated at the St. Petersburg Psychiatric Hospital in 2014]. Bakteriologiya. 2017; 2(3): 88. (in Russian).
20. Barancevich E.P., Barancevich N.E., SHlyahto E.V. Produkcija karbapenemaz nozokomial'nymi shtammami Klebsiella pneumoniae v Sankt-Peterburge [Production of carbapenemases by nosocomial strains of Klebsiella pneumoniae in St. Petersburg]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2016; 18 (3): 196–199. (in Russian).