

## МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Димитрова Н.И.<sup>1</sup>, Гасретова Т.Д.<sup>2</sup>, Алутина Э.Л.<sup>2</sup>, Харсеева Г.Г.<sup>2</sup>

### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ БЛРС-ПРОДУЦИРУЮЩИХ И НЕ ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЛРС ШТАММОВ *E. COLI* У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

<sup>1</sup>ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД России по Ростовской области, 344002, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

*В результате проведенных исследований показано, что 44,1% инфекций мочевыводящих путей (ИМП), вызываемых E. coli, приходится на продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). У 93,3% БЛРС-продуцирующих штаммов E. coli выявлена ассоциированная резистентность к фторхинолонам и ко-тримоксазолу. Все исследуемые штаммы вне зависимости от продукции БЛРС были чувствительны к имипенему, у преобладающего большинства выявлена чувствительность к эртапенему, гентамицину и резистентность к доксициклину. Не продуцирующие БЛРС штаммы E. coli были чувствительны и к фосфомицину. Сопоставление данных, полученных при тестировании выделенных культур на БЛРС, изучении их чувствительности и резистентности относительно бета-лактамов (амоксциллин/клавуланат, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим, имипенем), свидетельствует о необходимости тестирования изолятов на продукцию AmpC. С этой целью при проведении скрининг-теста на БЛРС и метода «двойных дисков» наряду с цефалоспоридами III поколения необходимо использовать фенотипический тест на чувствительность к цефепиму. Использование результатов тестирования изолятов E. coli, выделенных от больных с ИМП, на продукцию БЛРС, ферментов AmpC, карбапенемаз и чувствительность к антимикробным препаратам (АМП) позволит повысить эффективность антимикробной терапии (АМТ) и будет способствовать сдерживанию формирования и распространения резистентных к антимикробным препаратам штаммов.*

Ключевые слова: БЛРС-продуцирующие *E. coli*; инфекции мочевыводящих путей; антимикробные препараты.

**Для цитирования:** Димитрова Н.И., Гасретова Т.Д., Алутина Э.Л., Харсеева Г.Г. Чувствительность и резистентность к антимикробным препаратам БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* у больных с инфекцией мочевыводящих путей. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (2): 104-110

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-104-110>

Dimitrova N.I.<sup>1</sup>, Gasretova T.D.<sup>2</sup>, Alutina E.L.<sup>2</sup>, Kharseeva G.G.<sup>2</sup>

### SENSITIVITY AND RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL AGENTS ESBL-PRODUCING AND NOT PRODUCING ESBL STRAINS OF *E. COLI* IN PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTION

<sup>1</sup>Federal state establishment of health care the Medical and sanitary part of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation across the Rostov region, 344002, Rostov on Don, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Ministry of Health of Russia, 29, 344022, Rostov-on-Don, Russia

*As a result of the conducted researches it is shown that 44.1% of urinary tract infections (UTIS) caused by E. coli are accounted for by producers of beta-lactamase of the extended spectrum of action (ESBL). Associated resistance to fluoroquinolones and co-trimoxazole was found in 93.3% of BLRS-producing E. coli strains. All studied strains regardless of ESBL production were sensitive to imipenem, the majority showed sensitivity to ertapenem, gentamicin and resistance to doxycycline. Not producing ESBL strains of E. coli were sensitive to fosfomycin. Comparison of data obtained during testing of isolated cultures on ESBL, study of their sensitivity and resistance to beta-lactams (amoxicillin/clavulanate, ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime, imipenem) indicates the need to test isolates for AmpC products. To this end, during the screening test for ESBL and the method of «double disks», along with cephalosporins of III generation, it is necessary to use a phenotypic test for sensitivity to ceftipime. The use of test results of E. coli isolates isolated from patients with UTIS for the production of ESBL, ampC enzymes, carbapenemase and sensitivity to AMP will improve the effectiveness of antimicrobial therapy and will help to curb the formation and spread of antimicrobial-resistant strains.*

Key words: ESBL-producing *E. coli*; urinary tract infection; antimicrobial agents.

**For citation.** Dimitrova N.I., Gasretova T.D., Alutina E.L., Kharseeva G.G. Sensitivity and resistance to antimicrobial agents ESBL-producing and not producing ESBL strains of *E. coli* in patients with urinary tract infection. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (2): 104-110 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-104-110>

**For correspondence:** Gasretova T. D., associate professor of the Department of Microbiology and Virology No. 2; e-mail: galinagh@bk.ru

**Information about authors:**

Dimitrova N. I. <https://orcid.org/0000-0003-0624-1158>

Gasretova T. D. <https://orcid.org/0000-0002-9191-0848>

Alutina E. L., <https://orcid.org/0000-0001-6968-0583>

Kharseeva G. G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

Received 07.12.2018

Accepted 21.12.2018

**Введение.** Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – циститы, уретриты, пиелонефриты остаются распространенными инфекционными заболеваниями, могут осложняться формированием уросепсиса и других осложненных форм. Основным возбудителем ИМП является *E. coli*, менее часто от больных выделяют других представителей сем. *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *S. saprophyticus* и др. [1, 2].

Широкое распространение во всем мире нашли бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) – продуцирующие штаммы энтеробактерий, наиболее часто их выявляют при нозокомиальных инфекциях. С 2000 г. БЛРС-продуцирующие энтеробактерии выделяют от больных при внебольничных инфекциях, обнаруживают у здоровых носителей, больных и здоровых животных, в пищевых продуктах. Основными продуцентами БЛРС являются *E. coli* и *K. pneumoniae*. Распространенность БЛРС-продуцирующих микроорганизмов зависит от ряда факторов (биологический вид, географическое расположение, тип стационара и отделения, контроль за качеством проведения эпидемических мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях, форма инфекции, нерациональная антимикробная терапия (АМТ), длительное использование антимикробных препаратов (АМП) и др. [3-5].

В настоящее время актуальной проблемой является снижение эффективности цефалоспоринов III-IV поколения, обусловленное продукцией БЛРС и других бета-лактамаз, что предполагает использование эффективных препаратов при проведении АМТ инфекций, вызываемых продуцентами бета-лактамаз. У продуцентов БЛРС наблюдается снижение чувствительности и к препаратам других групп, выявлена ассоциированная резистентность к фторхинолонам и ко-тримоксазолу [3, 6, 7].

Этим объясняется актуальность изучения роли БЛРС-продуцирующих *E. coli* в этиологической структуре ИМП и изучение их чувствительности к АМП различных групп.

Цель – сравнительное изучение чувствительности и резистентности БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli*, выделенных от больных с инфекцией мочевыводящих путей, к АМП.

**Материал и методы.** Исследовано 216 проб мочи от обследуемых и пациентов с клиническими диагнозами: острый и хронический цистит, острый

и хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистостомия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

С целью установления этиологии заболевания посева мочи осуществляли методом секторных посевов. В представленном исследовании критерием этиологической значимости возбудителя, выделенного из мочи, был показатель  $\geq 10^5$  КОЕ/мл (Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ МЗ СССР № 535. М., 1985). Для идентификации микроорганизмов использовали микротест-системы ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России.

Чувствительность штаммов *E. coli* к АМП определяли диско-диффузионным методом. Выделенные от больных культуры *E. coli* были тестированы на чувствительность к следующим препаратам: бета-лактамам (ампициллин, амоксициллин-клавуланат, цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим, имипенем, эртапенем), фторхинолонам (ципрофлоксацин, норфлоксацин), доксицилину, аминогликозидам (гентамицин, амикацин), ко-тримоксазолу, фосфомицину, фурадонину.

Выявление БЛРС-продуцирующих штаммов проводили с использованием скрининг-теста по чувствительности к цефтазидиму, цефтриаксону, цефотаксиму. Продукцию БЛРС подтверждали методом «двойных дисков» по синергизму действия относительно БЛРС-продуцирующих штаммов амоксициллин/клавуланата и цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон) (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04. М.; 2004.) [4, 9].

Для оценки достоверности полученных результатов использовали метод «критерий знаков» [8].

**Результаты.** В течение 2017 года от 216 пациентов было выделено 45 штаммов микроорганизмов различных видов, что составило 20,8% от общего количества исследованных проб мочи. В этиологической структуре ИМП удельный вес *E. coli* составил 75,6% (34 штамма). Штаммы *E. coli* были выделены от больных с клиническими диагнозами: острый цистит (2 шт.), хронический цистит (2 шт.), острый пиелонефрит (3 шт.), хронический пиелонефрит (22 шт.) мочекаменная болезнь (5 шт.). Другие патогены в этиологической структуре ИМП составили 24,5% (11 шт.), из

Таблица 1

Этиологическая структура ИМП по результатам исследования

Вид	Количество штаммов (абс., %)
<i>E. coli</i>	34 (75,6 %)
<i>S. epidermidis</i>	4 (8,9 %)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (8,9 %)
<i>P. mirabilis</i>	2 (4,5 %)
<i>S. pyogenes</i>	1 (2,2 %)
Всего	45

Таблица 2

Результаты тестирования штаммов *E. coli* на продукцию БЛРС

Тест	Количество исследованных штаммов (абс)	Количество положительных результатов теста (абс/%)
Скрининг-тест на БЛРС	34	19 (55,9%)
Тест, подтверждающий продукцию БЛРС - метод «двойных дисков»	34	15 (44,1 %)

Таблица 3

Показатели обнаружения БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* у больных с различным клиническим диагнозом

Клинический диагноз	БЛРС+	БЛРС-
Острый цистит	-	2
Острый пиелонефрит	-	3
Хронический цистит	1	1
Хронический пиелонефрит	14	8
Мочекаменная болезнь	-	5
Всего	15	19

них *P. mirabilis* – 2 штамма, *S. pyogenes* – 1 штамм были выделены от больных с острым и хроническим пиелонефритом, штаммы *P. aeruginosa* были выявлены у двух больных с хроническим пиелонефритом, одного больного с цистостомией и одного больного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *S. epidermidis* (4 шт.) были выявлены у двух больных с хроническим пиелонефритом, у одного больного с острым циститом и одного больного с мочекаменной болезнью (табл. 1).

С целью выявления БЛРС-продуцирующих *E. coli* все изоляты были тестированы на чувствительность к цефтазидиму, цефтриаксону и цефотаксиму. В скрининг-тесте была выявлена резистентность к цефтазидиму у 16 штаммов, к цефотаксиму – 15, цефтриаксону – 14. При этом для многих штаммов была характерна ассоциированная резистентность к трем или двум из этих препаратов. Сопоставление результатов скрининг-теста позволило выявить БЛРС-продуцию у 19 штаммов *E. coli*. Для подтверждения результатов скрининг-теста все выделенные от больных штаммы исследовали, используя

метод «двойных дисков». Синергизм действия амоксициллин/клавуланата и цефтазидима, цефотаксима и цефтриаксона был выявлен только у 15 из 34 штаммов. Таким образом, в этиологической структуре ИМП БЛРС-продуцирующие штаммы составили 44,1% (15 штаммов) от общего количества выделенных штаммов *E. coli* (табл. 2).

У 4-х из 19 штаммов продукция БЛРС не была подтверждена, что могло быть обусловлено присутствием других бета-лактамаз, маскирующих синергизм, таких как карбапенемазы, бета-лактамазы AmpC, бета-лактамазы класса D. У энтеробактерий обнаружена и одновременная продукция бета-лактамаз разного типа. Карбапенемазы и бета-лактамазы AmpC проявляют устойчивость к клавулановой кислоте, БЛРС класса D (типа ОХА) плохо ингибируются клавулановой кислотой [4, 9, 10]. При этом ни у одного из 19 штаммов, проявивших резистентность к цефалоспорином III поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон), не обнаружена устойчивость к имипенему в скрининг-тесте с имипенемом и выявлен один штамм резистентный к эртапенему среди не продуцирующих БЛРС штаммов. Однако, скрининг-тест на продукцию карбапенемаз с эртапенемом, несмотря на высокую чувствительность, обладает низкой специфичностью [4]. В настоящее время БЛРС класса D (типа ОХА) у энтеробактерий встречаются чрезвычайно редко. Возможно, отрицательные результаты, выявленные у 4-х штаммов, исследованных с использованием подтверждающего теста на БЛРС, были обусловлены продукцией этими штаммами ферментов AmpC.

Следует отметить, что все продуценты БЛРС были выявлены у больных с хроническими патологиями мочевыводящих путей, тогда как не продуцирующие БЛРС штаммы обнаружены, как при острых, так и хронических инфекциях (табл. 3).

Значительный интерес представляет сравнительное изучение чувствительности БЛРС-положительных и БЛРС-отрицательных изолятов к АМП различных групп (табл. 4, рис.1). Все штаммы, как БЛРС-положительные, так и БЛРС-отрицательные, были чувствительны к имипенему, у преобладающего большинства тестируемых штаммов выявлена чувствительность к эртапенему (93,3% и 94,7%) и гентамицину (92,9% и 78,9%).

В группе БЛРС-отрицательных 15 (88,2%) штаммов были чувствительны к фосфомицину, показатели чувствительности этих штаммов к другим препаратам были значительно меньше: ампициллину – 21,4%, амоксициллин-клавуланату – 63,2% и цефалоспорином III поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон) – 52,6-68,4%, фторхинолонам (ципрофлоксацин, норфлоксацин) – 63,2-68,4% и 47,4% ко-тримоксазолу. К фурадонину выявлена чувствительность всего у нескольких штаммов обеих групп.

При сравнительном анализе спектра резистентности была выявлена ассоциированная резистентность у большинства БЛРС-продуцирующих штаммов к фторхинолонам и ко-тримоксазолу. Количество изолятов, устойчивых к фторхинолонам (ципрофлоксацин, норфлоксацин) и ко-тримоксазолу в группе

Таблица 4

**Распределение БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* по чувствительности и резистентности к АМП**

Наименование препаратов	БЛРС +					БЛРС -				
	Количество штаммов	Ч		Р		Количество штаммов	Ч		Р	
		абс. (%)	Критерий достоверности	абс (%)	Критерий достоверности		абс (%)	Критерий достоверности	абс (%)	Критерий достоверности
Ампициллин	*	*	*	*	*	19	4 (21,4%)	-	11 (57,9%)	-
Цефтазидим	15	0	*	12 (80%)	+	15	10 (66,7%)	-	4 (26,7%)	-
Цефотаксим	15	0	*	13 (86,6%)	++	19	10 (52,6%)	-	2 (10,5%)	-
Цефтриаксон	15	0	*	12 (80%)	+	19	13 (68,4%)	-	2 (10,5%)	-
Амоксициллин/клавуланат	*	*	*	*	*	19	12 (63,2%)	-	3 (15,8%)	-
Имипенем	15	15 (100%)	++	0	*	19	19 (100%)	++	0	*
Эртапенем	15	14 (93,3%)	++	0	*	19	18 (94,7%)	++	1 (5,3%)	-
Гентамицин	14	13 (92,9%)	++	1 (7,1%)	-	19	15 (78,9%)	+	3 (15,8%)	-
Амикацин	15	9 (60%)	-	3 (20%)	-	19	12 (63,2%)	-	2 (10,5%)	-
Доксициклин	15	0	*	14 (93,3%)	++	18	2 (11,1%)	-	15 (83,3%)	++
Ципрофлоксацин	15	1(6,7%)	-	14 (93,3%)	++	19	13 (68,4%)	-	6 (31,6%)	-
Норфлоксацин	15	1(6,7%)	-	14 (93,3%)	++	19	12 (63,2%)	-	7 (36,8%)	-
Ко-тримоксазол	15	1(6,7%)	-	14 (93,3%)	++	19	9 (47,4%)	-	9 (47,4%)	-
Фосфомицин	15	10 (66,7%)	-	4 (26,7%)	-	17	15 (88,2%)	++	2 (11,8%)	-
Фурадонин	13	5 (38,5%)	-	5 (38,5%)	-	14	3 (21,4%)	-	5 (35,7%)	-

Примечание: «Ч» - чувствительные; «Р» – резистентные; «\*» – не проводилось исследование; «-» – не достоверно; «+» – достоверно с вероятностью 95,0-97,5%; «++» – достоверно с вероятностью 99,0-99,5%.

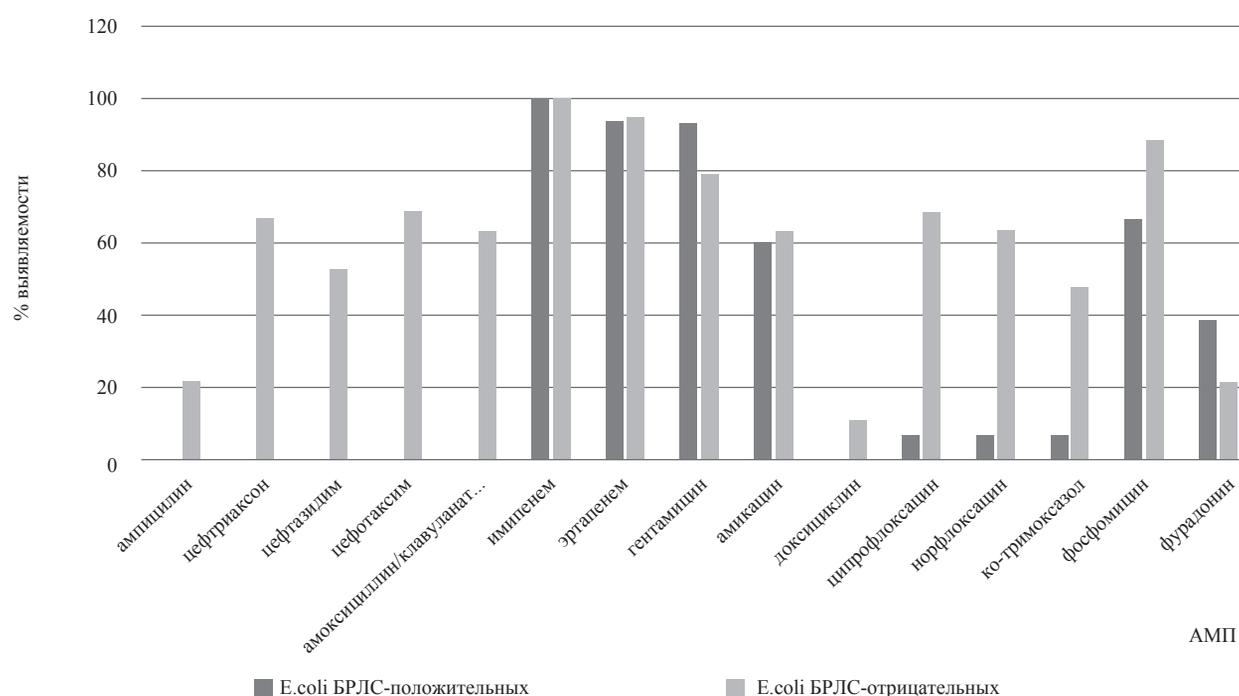


Рис.1. Показатели чувствительности БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС-штаммов *E. coli* к АМП (%).

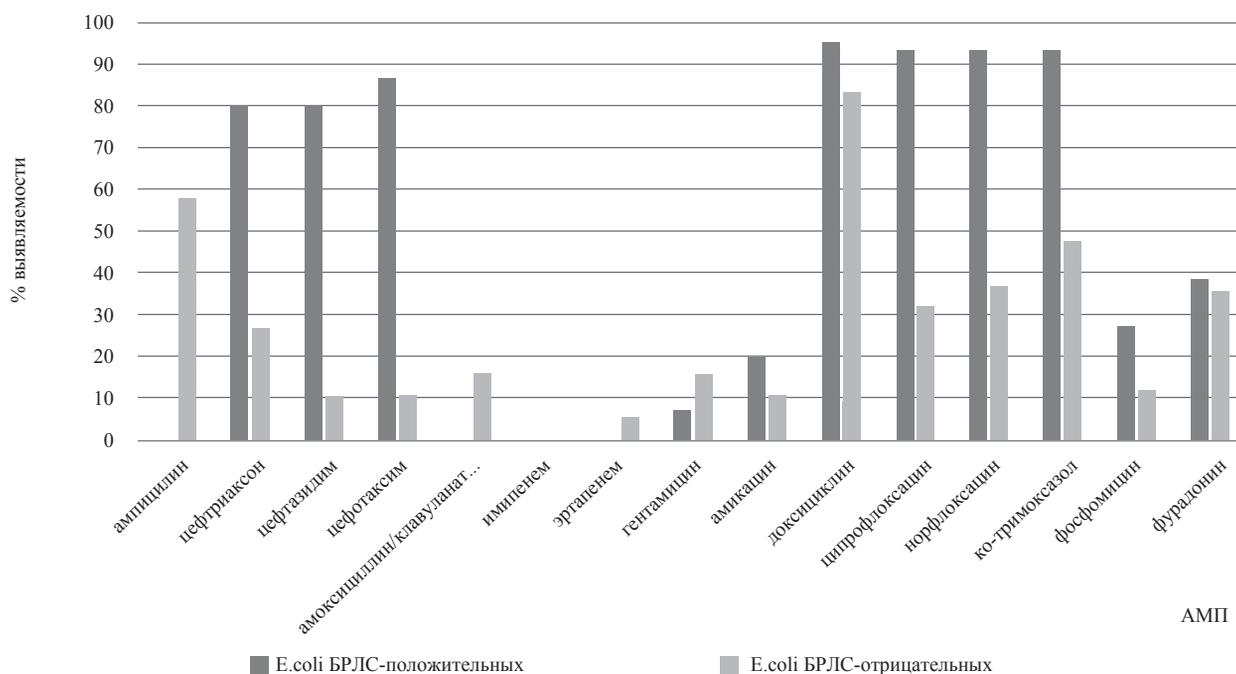


Рис. 2. Показатели резистентности БРЛС-продуцирующих и не продуцирующих БРЛС штаммов *E. coli* к АМП (%).

БРЛС-продуцирующих, составило 93,3% по каждому препарату. По данным ряда авторов ассоциированная резистентность к фторхинолонам и ко-тримоксазолу характерна для БРЛС-продуцентов *E. coli* и обнаруживается у большинства штаммов [6, 7].

В группе изолятов, не продуцирующих БРЛС, выявлена резистентность к ципрофлоксацину у 31,6% штаммов, норфлоксацину - 36,6% и ко-тримоксазолу - 47,4% (табл. 4, рис.2). В настоящее время штаммы энтеробактерий, устойчивые к ципрофлоксацину, оцениваются как резистентные ко всем другим фторхинолонам [11].

Преобладающее большинство БРЛС-продуцирующих и не продуцирующих БРЛС штаммов были устойчивы к доксициклину.

Известно, что бета-лактамазы широкого спектра действия и большинство бета-лактамаз расширенного спектра действия ингибирует клавулановая кислота (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04. – М., 2004. – 91 с.) [3, 4]. Бета-лактамазы AmpC, БРЛС класса D и карбапенемазы устойчивы к клавулановой кислоте. Однако, обращает на себя внимание факт, что в группе БРЛС-отрицательных *E. coli*, в которую были включены изоляты на основании результатов тестирования на БРЛС, чувствительные к амоксициллин-клавуланату штаммы составили всего 63,2%, к цефотаксиму – 52,6%, цефтриаксону - 68,7%, цефтазидиму – 66,2% и у некоторых штаммов была выявлена резистентность к этим препаратам (табл. 4, рис. 1, 2). При этом из 4-х штаммов, которые по результатам скрининг-теста были отнесены к БРЛС-

продуцирующим, продукция этих бета-лактамаз при постановке подтверждающего теста не была подтверждена, у 3-х штаммов выявлена резистентность к амоксициллин/клавуланату.

*Обсуждение.* Успешное лечение ИМП связано с ограничением селекции и распространения, резистентных к АМП штаммов *E. coli*. Селекции, формирования и распространению резистентных штаммов способствует нерациональная АМП [12]. Нерациональная АМП может определяться использованием АМП, к которым циркулирующие штаммы проявляют устойчивость, а также применением в лабораторной практике ограниченного набора тестов и методов, что не позволяет своевременно выявлять БРЛС, гиперпродукцию БРЛС, бета-лактамазы AmpC, карбапенемазы и, соответственно, выбрать эффективные препараты для АМП.

Для решения проблем, связанных с формированием и распространением резистентных к АМП штаммов *E. coli*, необходимо использовать комплексный подход.

Показано, что в этиологической структуре ИМП, вызываемых *E. coli*, БРЛС-продуцирующие штаммы составляют 44,1%.

Большинство БРЛС являются приобретенными ферментами, экспрессию которых преимущественно кодируют гены, расположенные на плазидах и реже на хромосомной ДНК. Для БРЛС характерно разнообразие фенотипов, различный уровень экспрессии и активности относительно различных бета-лактамов, мутации генов, кодирующих продукцию бета-лактамаз могут приводить к депрессии или гиперпродукции ферментов [4]. В результате проведенного исследо-

вания у нескольких БЛРС-отрицательных штаммов была выявлена резистентность к амоксициллин-клавуланату и цефалоспорином III поколения, что могло быть обусловлено гиперпродукцией БЛРС или продукцией ферментов AmpC. При определенных условиях продукция ферментов AmpC может возрастать. Длительная терапия цефалоспоринами является одним из факторов риска формирования продуцентов бета-лактамаз AmpC [4, 13, 14]. С целью выявления гиперпродукции бета-лактамаз, ферментов AmpC необходимо проведение скрининг-теста на БЛРС и метода «двойных дисков» наряду с цефалоспоринами III поколения использовать цефепим. Чувствительность к цефепиму является дополнительным фенотипическим показателем продукции AmpC. Цефепим – цефалоспорин IV поколения не подвергается гидролизу при воздействии бета-лактамаз AmpC. Для подтверждения продукции AmpC рекомендуют использовать методы и тесты, основанные на ингибирующем действии бороновых кислот, их производных и клоксациллина на эти ферменты [4, 15]. Продуценты бета-лактамаз AmpC проявляют чувствительность к таким бета-лактамам, как цефепим, монобактам и карбапенемы.

Имипенем был активен относительно всех тестируемых штаммов *E. coli* и почти все штаммы были чувствительны к эртапенему и гентамицину, не продуцирующие БЛРС и к фосфомицину.

Результаты исследований свидетельствуют, что для всех штаммов *E. coli*, выделенных от больных с ИМП, характерна резистентность к доксициклину.

Для штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, показаны высокие показатели ассоциированной резистентности к фторхинолонам и ко-тримоксазолу. Среди БЛРС-продуцентов, выделенных от больных с ИМП, ассоциированная резистентность к фторхинолонам выявлена более чем у 93% штаммов.

**Заключение.** Результаты сравнительного изучения чувствительности и резистентности БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* могут быть использованы при выборе АМП для проведения антибактериальной терапии ИМП, кроме того они свидетельствуют о необходимости более активного внедрения в лабораторную практику методов и тестов, позволяющих дифференцировать БЛРС и бета-лактамазы AmpC. Использование результатов такого тестирования позволит повысить эффективность АМП и будет способствовать сдерживанию формирования и распространения резистентных к АМП штаммов *E. coli*.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лагун Л.В. Бета-лактамазы расширенного спектра действия и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. Проблемы здоровья и экологии. 2012; 3 (33): 82-8.
2. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Шевелев А.В., Гринева А.В. и др. Современное состоя-

- ние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (4): 28-32.
3. Страчунский Л.С. β-лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (1/1): 92-6.
4. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Редакция 1.0 Декабрь 2013 г. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/eucast-guideline-on-detection-of-resistance-mechanisms-1.0-rus.pdf>. Open Element.
5. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 284-92.
6. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (4): 323-36.
7. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова О.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (2): 163-79.
8. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1962.
9. Philippon A., Arlet G., Jacoby G.A. Plasmid-determined Amc-type β-lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 1-11.
10. Beceiro A., Bou G., Class C β-lactamases: an increasing problem worldwide. Rev. Med. Microbiol. 2004; 15: 141-52.
11. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., Kim J.Y., Cho Y.K., Pai H. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC β-lactamases-producing Enterobacteriaceae. Int. J. Antimicrob. Agents. 2009; 34: 38-43.
12. Гасретова Т.Д., Синькова О.Н., Харсеева Г.Г., Миронов А.Ю. Формирование и распространение MRSA-штаммов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 4: 33-6.
13. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. Версия-2018-03. Available at: <http://www.iacmac.ru/minzdrav/files/docs/clrecdsma2018.pdf>. Open Element.
14. Миронов А.Ю., Крапивина И.В., Мудрак Д.Е., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы резистентности к β-лактамам патогенов внутрибольничных инфекций. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 1: 39-43.
15. Поляк М.С. Бета-лактамазы: их определение как фактор повышения эффективности антибиотикотерапии. Доступно: [http://mspolyak.narod.ru/books/laboratory\\_support\\_ch3.pdf](http://mspolyak.narod.ru/books/laboratory_support_ch3.pdf). Открытый элемент.

#### REFERENCES

1. Lagun L.V. Extended-spectrum beta-lactamases and their significance in the formation of resistance of urinary tract infections to antibacterial agents. Problemy zdorov'ja i ekologii. 2012; 3 (33): 82-8. (in Russian)
2. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., Eidelshstein M.V., Shevelev A.V., Grinev A.V., et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the "DARMIS" study (2010-2011). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2012; 14 (4): 28-32. (in Russian)
3. Strachunskiy L.S. ESBL - a rapidly growing and poorly understood threat. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2005; 7 (1/1): 92-6. (in Russian)

4. EUCAST guidelines for the identification of resistance and resistance mechanisms of particular clinical and/or epidemiological significance. Revision 1.0 December 2013. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/eucast-guideline-on-detection-of-resistance-mechanisms-1.0-rus.pdf>. Open Element. (in Russian)
5. Kozlov R.S. Selection of resistant organisms with the use of antimicrobial agents: the concept of “concurrent damages”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010; 12 (4): 284-92. (in Russian)
6. Edelshtein M.V., Strachunskiy L.S. Dynamics of prevalence and the sensitivity of ESBL-producing enterobacteria strains to various antimicrobial agents in ICUS in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2005; 7 (4): 323-36. (in Russian)
7. Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Krechikova O.I., Suhorukova O.V., Shevchenko O.V., Edelshtein M.V., et al. Resistance to antibiotics of gram-negative causative agents of nosocomial infections in the ICU of multidisciplinary hospitals in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2008; 10 (2): 163-79. (in Russian)
8. Ashmarin I.P., Vorobiev A.A. Statistical methods in microbiological studies (Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh). Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoj literatury; 1962. (in Russian)
9. Philippon A., Arlet G., Jacoby G.A. Plasmid-determined Amc-type  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 1-11.
10. Beceiro A., Bou G., Class C  $\beta$ -lactamases: an increasing problem worldwide. *Rev. Med. Microbiol.* 2004; 15: 141-52.
11. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., Kim J.Y., Cho Y.K., Pai H. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 34: 38-43.
12. Gasretova T. D., Sinkova O. N., Kharseeva G. G., Mironov A.Ju. Formation and distribution of MRSA-strains in patients with purulent inflammatory diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 4: 33-6.
13. Determination of microorganism sensitivity to antimicrobial agents: clinical recommendations. Version-2018-03. Available at: <http://www.iacmac.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>. Open Element. (in Russian)
14. Mironov A.Ju., Krapivina I.V., Mudrak D.E., Ivanov D.V. Molecular mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactams of nosocomial infection pathogens. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 2: 39-43. (in Russian)
15. Polyak M.S. Beta-lactamases: their definition as a factor of improving the effectiveness of antibiotic therapy. Available at: [http://mspolyak.narod.ru/books/laboratory\\_support\\_ch3.pdf](http://mspolyak.narod.ru/books/laboratory_support_ch3.pdf). Open Element. (in Russian)

Поступила 07.12.18

Принята к печати 21.12.18