DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.2.024>
УДК 579.842.16:[615.015.8:615.33]:616.15-022-02

Тапальский Д.В.¹, Бонда Н.А.^{1,2}, Карпова Е.В.¹, Стома И.О.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гомель, Беларусь

Tapalski D.¹, Bonda N.^{1,2}, Karpova E.¹, Stoma I.¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Belarus

Klebsiella pneumoniae с множественной устойчивостью к антибиотикам в этиологии инфекций кровотока

Multidrug Resistant Klebsiella Pneumoniae in the Etiology of Bloodstream Infections

Резюме

Цель исследования. Оценить роль *Klebsiella pneumoniae* в этиологической структуре инфекций кровотока и определить ее чувствительность к антибиотикам.

Материалы и методы. На протяжении 2016–2020 гг. выполнено 5892 микробиологических исследования крови на стерильность для пациентов, госпитализированных в 9 организациях здравоохранения г. Гомеля. Идентификацию гемокультур и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с использованием микробиологического анализатора. Для штаммов *K. pneumoniae* выполнена детекция генов карбапенемаз методом ПЦР в реальном времени. Определены МПК меропенема, цефтазидима/авибактама и колистина методом микро-разведений в бульоне.

Результаты и обсуждение. *K. pneumoniae* была третьим по частоте возбудителем инфекций кровотока после *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков и выделялась в 14,6% случаев. Отмечено преобладание штаммов *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам, устойчивыми к цефотаксиму были 89,3% штаммов, к имипенему – 87,3%, к меропенему – 73,5%. МПК цефтазидима/авибактама для исследуемых карбапенемазопродуцирующих штаммов находились в диапазоне от ≤ 1 мг/л до ≥ 32 мг/л. Продуценты карбапенемазы OXA-48 были чувствительны к цефтазидиму/авибактаму и имели МПК ≤ 1 мг/л. Продуценты карбапенемазы KPC сохраняли чувствительность (МПК от ≤ 1 мг/л до 8 мг/л). Все продуценты МБЛ NDM были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму (МПК ≥ 32 мг/л).

Закключение. Показана ведущая роль карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам в этиологической структуре инфекции кровотока. Выявлена высокая активность цефтазидима/авибактама в отношении штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих сериновые карбапенемазы OXA-48 и KPC.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, инфекции кровотока, антибиотикорезистентность, колистин, цефтазидим/авибактам.

Abstract

The aim of the study was to assess the role of *Klebsiella pneumoniae* in the etiological structure of bloodstream infections and to determine its antibiotic susceptibility.

Materials and methods. During 2016–2020, 5892 microbiological blood examinations for sterility were performed for patients hospitalized in 9 healthcare organizations in Gomel. Identification of hemocultures and determination of their susceptibility to antibiotics was carried out by means of a microbiological analyzer. For *K. pneumoniae* strains the detection of carbapenemase genes was performed by real-time PCR. The MICs of meropenem ceftazidime/avibactam and colistin have been determined by broth microdilution method.

Results and discussion. *K. pneumoniae* was the third most frequent causative agent of bloodstream infections after *S. aureus* and coagulase negative staphylococci and was isolated in 14.6%. The predominance of multidrug- and extensively drug-resistant *K. pneumoniae* strains was noted; 89.3% of the strains were resistant to cefotaxime, 87.3% to imipenem and 73.5% to meropenem. MICs of ceftazidime/avibactam for the investigated carbapenemase-producing strains were from ≤ 1 mg/l till ≥ 32 mg/l. OXA-48-producing strains were susceptible to ceftazidime/avibactam and had a MIC ≤ 1 mg/l. KPC carbapenemase producers remained susceptibility (MICs from ≤ 1 mg/l till 8 mg/l). All MBL NDM producers were resistant to ceftazidime/avibactam (MIC ≥ 32 mg/l).

Conclusion. The leading role of carbapenem-resistant and multidrug-resistant *K. pneumoniae* strains in the etiological structure of bloodstream infections has been shown. High efficiency of ceftazidime/avibactam against *K. pneumoniae* strains producing serine carbapenemases OXA-48 and KPC has been detected.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, bloodstream infections, antibiotic resistance, colistin, ceftazidime/avibactam.

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции кровотока являются одной наиболее распространенных форм инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Серьезную озабоченность вызывает наблюдаемое увеличение в этиологической структуре бактериемий количества грамотрицательных микроорганизмов с множественной (MDR) и экстремальной (XDR) антибиотикорезистентностью [1]. По данным глобальной программы надзора за антибиотикорезистентностью SENTRY, *Klebsiella pneumoniae* является третьим по частоте после *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* возбудителем госпитальных инфекций кровотока, при этом наблюдается неуклонный рост ее доли в этиологической структуре с 6,8% в 1997–2000 гг. до 9,9% в 2013–2016 гг. [2]. Множественная и экстремальная антибиотикорезистентность у *K. pneumoniae* связана с продукцией сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48, металло- β -лактамазы (МБЛ) NDM [3]. Устойчивые к карбапенемам *K. pneumoniae*, как правило, имеют ассоциированную устойчивость ко многим не β -лактамам антибиотикам, а вызываемые ими инфекции кровотока сопровождаются высокой атрибутивной летальностью [4]. По данным международных сетей по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам EARS-Net и CAESAR, уровень резистентности инвазивных изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам в 2018 г. в Беларуси был самым высоким среди европейских стран и составил 78% нечувствительных штаммов [5, 6].

Комбинация цефтазидима и авибактама используется для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими β -лактамазы класса A, C и D [7]. Клинические исследования показали, что терапия цефтазидимом/авибактамом эффективнее других схем антибактериальной терапии инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными патогенами [8, 9]. Показана высокая клиническая эффективность терапии цефтазидимом/авибактамом при бактериемии, вызванной карбапенеморезистентными штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы KPC и OXA-48 [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль *Klebsiella pneumoniae* в этиологической структуре инфекций кровотока и определить ее чувствительность к антибиотикам.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На протяжении пятилетнего периода (январь 2016 г. – декабрь 2020 г.) на базе микробиологической лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» было выполнено 5892 исследования крови на стерильность. Микробиологические исследования выполнены для пациентов с симптомами инфекции кровотока, госпитализированных в хирургические, урологические, онкологические, ожоговые, кардиохирургические, неврологические, реанимационные отделения 9 организаций здравоохранения г. Гомеля.

Исследования выполнены с использованием двухфазной системы для гемокультур HiCombi (HiMedia, Индия) либо автоматизированным методом на гемокультиваторе BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Франция). Идентификацию выделенных из крови микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с использованием микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). Также для идентификации энтеробактерий использовали диагностические системы API 20E (bioMérieux, Франция). Анализ микробиологической информации проводили с помощью программного обеспечения микробиологической лаборатории WHONET 2020 (ВОЗ, Женева).

Для штаммов *K. pneumoniae* с выявленной устойчивостью к карбапенемам методом ПЦР с флуоресцентной детекцией выполнено обнаружение генов МБЛ NDM, VIM и IMP, а также сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48. Использовали диагностические наборы «АмплиСенс MDR MBL-FL» и «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация.

В дополнительное исследование включены 23 гемокультуры *K. pneumoniae* с подтвержденной продукцией карбапенемаз, 9 из них выделены в 2016–2020 гг. в рамках основного исследования в Гомеле, 14 отобраны из рабочей коллекции (выделены из крови госпитализированных пациентов в организациях здравоохранения Минска и Витебска при проведении многоцентровых исследований в 2016–2020 гг.). Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) меропенема, колистина, пиперациллина/тазобактама, цефтолозана/тазобактама, цефтазидима/авибактама выполнено методом микроразведений

в бульоне Мюллера – Хинтона с использованием диагностической системы Sensititre EURGNOL (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Учет МПК проводили в камере визуального считывания Thermo V4007, результаты интерпретировали в соответствии с критериями EUCAST v.11.0 [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего выделены 792 клинически значимые гемокультуры, высеваемость составила 13,4%. Сведения о видовом составе выделенных микроорганизмов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Этиологическая структура инфекции кровотока

Table 1
Etiological structure of bloodstream infection

Группа микроорганизмов	Вид	Количество штаммов	%
Стафилококки	Staphylococcus aureus	124	15,7
	Staphylococcus capitis	2	0,3
	Staphylococcus epidermidis	145	18,3
	Staphylococcus haemolyticus	25	3,2
	Staphylococcus hominis	49	6,2
	Staphylococcus intermedius	1	0,1
	Staphylococcus lentus	1	0,1
	Staphylococcus saprophyticus	26	3,3
	Staphylococcus simulans	1	0,1
	Staphylococcus warneri	11	1,4
	Staphylococcus xylosus	1	0,1
Энтерококки	Enterococcus faecalis	50	6,3
	Enterococcus faecium	29	3,7
Стрептококки	Streptococcus agalactiae	4	0,5
	Streptococcus mitis	5	0,6
Энтеробактерии	Enterobacter aerogenes	3	0,4
	Enterobacter cloacae	1	0,1
	Escherichia coli	48	6,1
	Klebsiella pneumoniae	116	14,6
	Proteus mirabilis	15	1,9
	Proteus vulgaris	1	0,1
	Salmonella enterica	3	0,4
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	Achromobacter xylosoxidans	5	0,6
	Acinetobacter baumannii	57	7,2
	Burkholderia cepacia	2	0,3
	Burkholderia pickettii	2	0,3
	Pseudomonas aeruginosa	21	2,7
	Sphingomonas paucimobilis	11	1,4
	Stenotrophomonas maltophilia	5	0,6
Грибы	Candida spp.	28	3,5
Всего		792	100,0

В общей структуре состояний, при которых из крови были выделены этиологически значимые микроорганизмы, отмечены инфекции нижних дыхательных путей (27,0%), лихорадка неясной этиологии (18,8%), септические состояния (15,2%), злокачественные новообразования (11,7%), инфекции области хирургического вмешательства (11,0%), инфекции мочевыделительной системы (6,6%), термические и химические ожоги (6,1%), эндокардит (3,7%). *K. pneumoniae* была третьим по частоте возбудителем инфекций кровотока после *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков и выделялась в 14,6% случаев. При этом у пациентов с септическими состояниями и со злокачественными новообразованиями *K. pneumoniae* являлась первым по частоте возбудителем и выделялась из крови соответственно в 25,5% и 23,9% случаев.

Наряду с *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, выделенные из крови штаммы *K. pneumoniae* были устойчивы к большинству антибиотиков, для которых выполнялось тестирование, за исключением тигециклина, устойчивость к которому выявлена только у 32,2% штаммов *K. pneumoniae* и 7,7% штаммов *A. baumannii* (табл. 2).

Так, нечувствительными к цефотаксиму были 89,3% штаммов *K. pneumoniae*, к имипенему – 87,3%, к меропенему – 73,5%. Полученные локальные данные по антибиотикорезистентности инвазивных штаммов *K. pneumoniae* в Гомеле в целом соответствуют общереспубликанским данным, ежегодно предоставляемым в сеть эпиднадзора за

Таблица 2
Устойчивость *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* к антибиотикам (% нечувствительных штаммов)

Table 2
Resistance of *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* to antibiotics (% of insensitive strains)

Антибиотики	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Цефалоспорины III–IV поколений			
Цефтриаксон	87,7	100,0	100,0
Цефтазидим	88,7	100,0	93,3
Цефотаксим	89,3	94,4	100,0
Цефепим	86,6	100,0	93,3
Ингибиторозащищенные цефалоспорины			
Цефоперазон/сульбактам	–	81,8	–
Карбапенемы			
Имипенем	87,3	94,4	85,7
Меропенем	73,5	94,0	86,7
Аминогликозиды			
Гентамицин	62,9	80,0	80,0
Тобрамицин	82,4	84,2	75,0
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	76,1	93,8	90,0
Левифлоксацин	81,7	92,3	90,9
Тетрациклины			
Тетрациклин	72,9	69,6	100,0
Тигециклин	32,2	7,7	–

устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе CAESAR [5, 6]. Отмечается преобладание штаммов с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам. Данные по чувствительности к цефтазидиму/авибактаму не представлены ввиду его недоступности для тестирования в составе диагностических карт Vitek в 2016–2020 гг.

В настоящее время колистин (полимиксин Е) является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных штаммами *K. pneumoniae* с экстремальной устойчивостью к антибиотикам [12, 13]. В предупреждении Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам указано, что при определении чувствительности к колистину только метод последовательных разведений в бульоне дает корректные значения, определение чувствительности автоматизированными системами не позволяет получать надежные результаты [14]. В этой связи полученные с использованием микробиологического анализатора VITEK 2 Compaq результаты определения чувствительности к колистину не анализировались.

В дополнительном исследовании методом микроразведений в бульоне определены МПК колистина и цефтазидима/авибактама для экстремально-антибиотикорезистентных карбапенемазопродуцирующих штаммов. Из 23 включенных в исследование штаммов *K. pneumoniae* 5 являлись продуцентами МБЛ NDM, 13 – карбапенемазы OXA-48, 5 – карбапенемазы KPC. Устойчивость к колистину (МПК >2 мг/л) выявлена у 15 штаммов (65,2%). Все штаммы были устойчивы к пиперациллину/тазобактаму (МПК ≥64 мг/л), цефтолозану/тазобактаму (МПК ≥64 мг/л), меропенему (МПК₅₀ ≥32 мг/л, МПК₉₀ ≥32 мг/л). МПК цефтазидима/

Распределение МПК цефтазидима/авибактама для штаммов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз различных типов

Distribution of MICs of ceftazidime/avibactam for *K. pneumoniae* strains – producers of different types of carbapenemases

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ЗАВИЦЕФТА / ZAVICEFTA

МНН: цефтазидим/авибактам / ceftazidime/avibactam

Показания к применению: лечение следующих инфекций у взрослых пациентов:

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Состорожность: пациенты с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактамную структуру
Способ применения и дозы: содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 минут каждые 8 часов, если оцениваемый КК ≥ 51 мл/мин.

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции – 5-14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5-10 суток;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7-14 суток;
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Применение у особых групп пациентов:

Коррекция дозы не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью, и у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с КК > 50 мл/мин

Почечная недостаточность: Рекомендуемый режим дозирования препарата Завицефта у пациентов с оцениваемым КК ≤ 50 мл/мин*:

Оцениваемый КК (мл/мин)	Режим дозирования	Частота введения	Длительность инфузии
31-50	1000 мг + 250 мг	каждые 8 часов	2 часа
16-30	750 мг + 187,5 мг	каждые 12 часов	2 часа
6-15	750 мг + 187,5 мг	каждые 24 часа	2 часа
Терминальная стадия почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе**	750 мг + 187,5 мг	каждые 48 часов	2 часа

* КК рассчитывался по формуле Коккротфа-Гаулта.

**Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе. В дни проведения гемодиализа препарат следует вводить после окончания сеанса.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости), эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, макулопапулярная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.

Передозировка: Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому. Концентрацию цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек.

Особые указания: как и при применении всех бета-лактамных антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Производитель ГлаксоСмитКляйн Мануфэкчуринг С.п.А., (GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.),

Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь:

г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь:

г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, тел.375-17-309-38-00

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Завицефта согласована МЗ РБ 14.04.2021 №397
КЛС №2 от 16.03.2021 РУ 10934/21

PP-ZVA-BLR-0001 11.06.2021

авибактама для исследуемых штаммов находились в диапазоне от ≤ 1 мг/л до ≥ 32 мг/л (см. рисунок) и зависели от типа продуцируемой карбапенемазы. Так, все продуценты карбапенемазы ОХА-48 были чувствительны к цефтазидиму/авибактаму и имели МПК ≤ 1 мг/л. Продуценты карбапенемазы КРС также сохраняли чувствительность (МПК от ≤ 1 мг/л до 8 мг/л). Все продуценты МБЛ NDM были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму (МПК ≥ 32 мг/л). Известно, что карбапенемаза ОХА-48 является наиболее распространенным карбапенем-гидролизующим ферментом у штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в Беларуси. По данным ресурса AMRmap, среди представленных в базе 79 карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* из 8 городов Беларуси 43 штамма (54,5%) продуцировали карбапенемазу ОХА-48, 12 штаммов (15,2%) – карбапенемазу КРС, 24 штамма (30,4%) – МБЛ NDM [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана ведущая роль карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам в этиологической структуре инфекции кровотока. Выявлена высокая активность цефтазидима/авибактама в отношении всех протестированных к данной комбинации штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих сериновые карбапенемазы ОХА-48 и КРС, вместе с тем все продуценты металло- β -лактамазы NDM демонстрировали высокие уровни МПК и были резистентны.

Широкое распространение устойчивости к большинству классов антибиотиков среди инвазивных изолятов *K. pneumoniae* не позволяет сформулировать рекомендации по эмпирической терапии инфекций кровотока и требует своевременного проведения микробиологического исследования с привлечением надежных стандартизованных методов определения минимальных подавляющих концентраций карбапенемов, полимиксинов и новых ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stewardson A.J., Allignol A., Beyersmann J. (2016) The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicenter retrospective cohort study. *Eurosurveillance*, vol. 21 (33): 30319. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.33.30319>.
2. Diekema D.J., Hsueh P., Mendes R.E. (2019) The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 63 (7): e00355-19. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>.
3. Tangden T., Giske C.G. (2015) Global dissemination of extensively drug resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *Journal of Internal Medicine*, vol. 277 (5), pp. 501–512. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12342>.
4. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. (2014) Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerging Infectious Diseases journal*, vol. 20 (7), pp. 1170–1175. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2007.121004>.

5. European Centre for Disease Prevention and Control (2019) *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. Stockholm: ECDC.
6. (2019) *Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. Annual report 2019*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
7. Shirley M. (2018) Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious Gram-negative bacterial infections. *Drugs*, vol. 78 (6), pp. 675–692. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x>.
8. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P. (2017) Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 59, pp. 118–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>.
9. Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L. (2017) Ceftazidime-Avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 61 (8): e00883-17. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>.
10. Tumbarello M., Trecarichi E.M., Corona A. (2019) Efficacy of Ceftazidime-Avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 68 (3), pp. 355–364. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) (2021) *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver 11.0*. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (accessed March 5, 2021).
12. Karaïskos I., Lagou S., Pontikis K., Rapti V., Poulakou G. (2019) The “Old” and the “New” antibiotics for MDR Gram-Negative pathogens: for Whom, When, and How. *Frontiers in Public Health*, vol. 7: 151. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00151>.
13. Zavascski A.P., Bulitta J.B., Landersdorfer C.B. (2013) Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, vol. 11 (12), pp. 1333–1353. doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.845523>.
14. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures [electronic resource]. Available at: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/ (accessed March 5, 2021).
15. AMRmap [electronic resource]. Available at: <https://amrmap.ru> (accessed March 5, 2021).

Подана/Submitted: 11.03.2021

Принята/Accepted: 14.06.2021

Контакты/Contacts: tapalskiy@gsmu.by