

# Антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19

Малыгин А. С.<sup>1</sup>

врач-клинический фармаколог

Андреев С. С.<sup>1</sup>

заведующий, отделение клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог

Царенко С. В.<sup>2,1</sup>

д.м.н., профессор, факультет фундаментальной медицины<sup>2</sup>, анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации<sup>1</sup>

Петрушин М. А.<sup>3</sup>

врач-анестезиолог-реаниматолог, руководитель реанимационной службы

1 – ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация

3 – ГБУЗ «Тверская областная клиническая больница», г. Тверь, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции:** Малыгин Александр Сергеевич; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru.

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

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

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и результатов микробиологического исследования крови пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в инфекционном госпитале городской клинической больницы № 52 города Москвы в 2020 году. Для каждого изолята *Klebsiella pneumoniae* определена чувствительность к основным антибактериальным средствам, охарактеризован фенотип возбудителя (MDR, XDR, PDR). Результаты исследования обработаны статистически и оформлены в виде реестра случаев бактериемии. Большинство изолятов патогенов (79%) было выделено из крови пациентов, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В структуре бактериемии *Klebsiella pneumoniae* занимала первое место, частота встречаемости патогена составила 41,1% (282/686). Чувствительными к антибиотикам были только 4% изолятов *Klebsiella pneumoniae*, встречаемость антибиотикорезистентных штаммов по фенотипу составила MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%. Большинство выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* были карбапенем-резистентными (85,4%), 11,1% – колистин-резистентными, 10,6% изолятов были продуцентами β-лактамаз расширенного спектра.

**Ключевые слова:** бактериемия, антибиотикорезистентность, *Klebsiella pneumoniae*, COVID-19

**doi:** 10.29234/2308-9113-2021-9-2-63-74

**Для цитирования:** Малыгин А. С., Андреев С. С., Царенко С. В., Петрушин М. А.

Антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19. *Медицина* 2021; 9(2): 63-74.

## Введение

Бактериальные и грибковые инфекции являются наиболее частыми осложнениями вирусных пневмоний. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, длительным пребыванием в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) подвержены

высокому риску развития вторичных инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью [1-2]. Оценка риска инфицирования полирезистентными микроорганизмами необходима для принятия решения о своевременной и эффективной эмпирической антибактериальной терапии [3].

Распространение энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) представляет глобальную угрозу для здравоохранения ввиду узкого спектра терапевтических опций [4] и повышенной ассоциацией с неблагоприятными клиническими исходами [5]. Предпосылками для возникновения штаммов с МЛУ послужило широкое применение цефалоспоринов и фторхинолонов, что привело к появлению энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [6]. Увеличение частоты использования карбапенемов стимулировало распространение карбапенем-резистентных энтеробактерий (англ. carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) [7]. Появление микроорганизмов, обладающих геном *mcr*, привело к формированию устойчивости к полимиксидам [8-9], что представляет глобальную угрозу для здравоохранения ввиду потери возможности лечения инфекций, вызванных CRE [10].

Механизмы резистентности энтеробактерий к карбапенемам включают гиперпродукцию хромосомных  $\beta$ -лактамаз Amp C или БЛРС в сочетании с нарушением проницаемости клеточной стенки, потерей пориновых каналов, а также ферментативную инактивацию антибиотика за счет продукции карбапенемаз [11]. Наиболее распространенный возбудитель гнойно-септических осложнений из семейства энтеробактерий, *Klebsiella pneumoniae*, является «коллектором» генов антибиотикорезистентности [12], продуцентом множества карбапенемаз, в частности OXA-48, NDM-1, KPC, VIM типов [13]. Бактериемии, вызванные устойчивыми к карбапенемам изолятами, ассоциированы с высокой летальностью [14-17].

Профиль резистентности энтеробактерий вариабелен в зависимости от региона и стационара. Осуществление локального микробиологического мониторинга необходимо для своевременной разработки и коррекции протоколов антибактериальной терапии [18].

## Цель исследования

Цель исследования – оценить антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в инфекционном госпитале.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и результатов микробиологического исследования крови пациентов с COVID-19, проходивших лечение в инфекционном

госпитале городской клинической больницы №52 города Москвы в 2020 году. Диагноз коронавирусной инфекции был подтвержден результатами ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингиального мазка. У всех включенных в исследование пациентов имелись признаки вторичной бактериальной инфекции и в крови была обнаружена *Klebsiella pneumoniae*. В работе проанализирована частота клебсиеллезной бактериемии. Исследована структура назначений антибактериальных средств эмпирической и этиотропной терапии.

Для всех изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19 была проведена оценка антибиотикорезистентности. Идентификацию возбудителей проводили с использованием MALDI-TOF масс-спектрометра и программно-аппаратного комплекса MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность к антибиотикам исследовали на автоматическом бактериологическом анализаторе Phoenix-100 (Becton Dickinson, США) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [19] и протоколом клинических лабораторных стандартов [20]. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли [21] для следующих антибактериальных средств: цефалоспорины (цефотаксим, цефепим, цефтазидим), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), карбапенемы (имипенем, меропенем), полимиксины (колистин), антибиотики разных групп (азтреонам, фосфомицин, тигециклин), сульфаниламиды (ко-тримоксазол), фторхинолоны (левофлоксацин). Для приготовления рабочих растворов использовали субстанции антибактериальных средств (Molekula GmbH; Германия). Способность *Klebsiella pneumoniae* продуцировать  $\beta$ -лактамазы расширенного действия (БЛРС) определяли согласно протоколу [20].

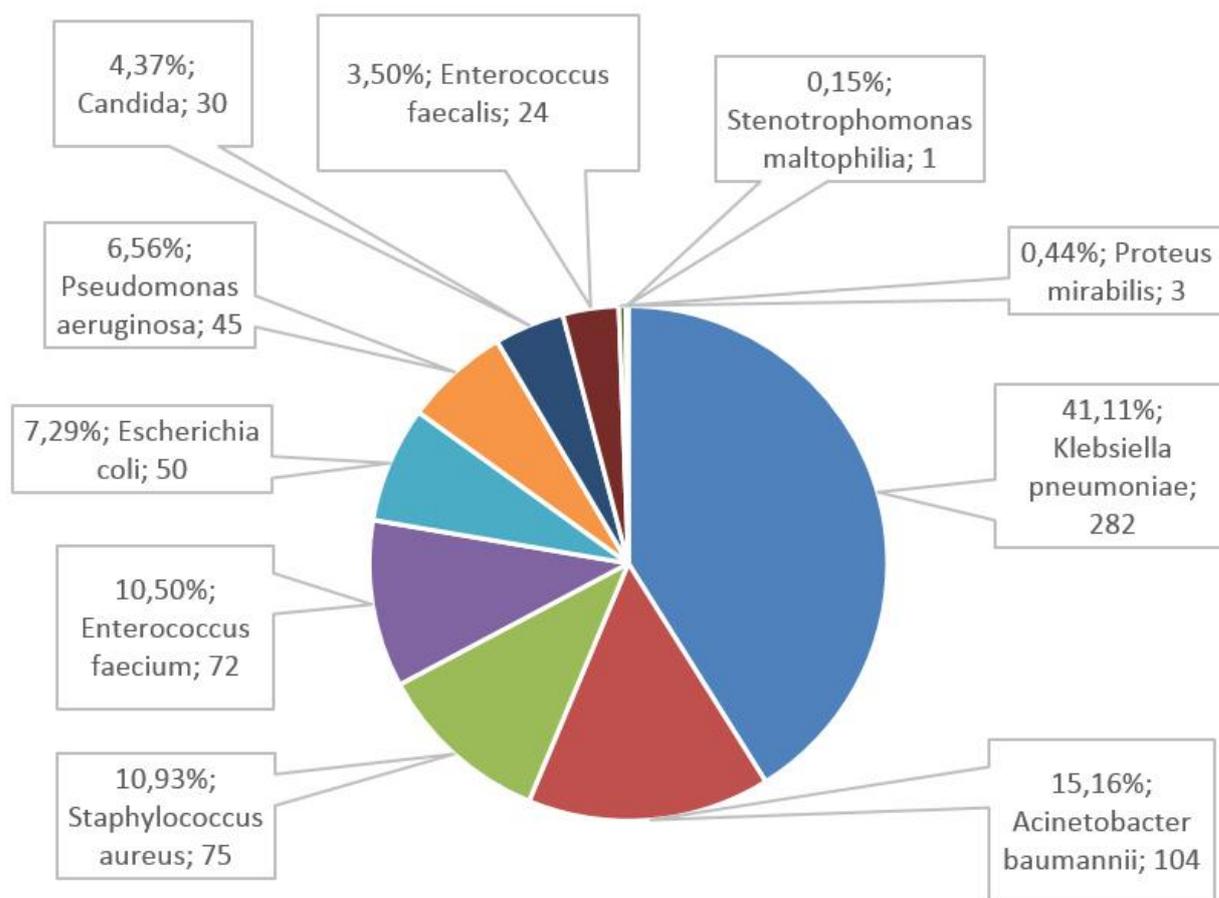
По результатам исследования бактериальные штаммы подразделяли на чувствительные (S – susceptible), промежуточной (умеренной) чувствительности (I – intermediate) и резистентные (R – resistant). В зависимости от выраженности антибиотикорезистентности определяли фенотипы изолятов *Klebsiella pneumoniae*: MDR (англ. multidrug resistant – мультирезистентные), XDR (анг. extremely drug resistant – экстремально резистентные) и PDR (англ. pan drug resistant – панрезистентные). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «BioStat, 2009» (AnalystSoft; США).

## Результаты исследования и их обсуждение

Микроорганизмы были обнаружены в образцах крови 520 больных коронавирусной инфекцией COVID-19 (средний возраст  $62,6 \pm 15,6$  лет; мужчин – 58,9%, женщин – 41,1%). Всего было выделено 686 штаммов патогенов. Большинство изолятов 79% (539/686) было выделено из крови пациентов, находившихся в ОПИТ. Доля грамотрицательных бактерий составила 70,6% (485/686); грамположительных бактерий – 24,9% (171/686), микромицетов – 4,3% (30/686). Наиболее часто встречались следующие патогены: *Klebsiella pneumoniae* – 41,1% (n=282); *Acinetobacter baumannii* – 15,6% (n=104);

*Staphylococcus aureus* – 10,9% (n=75); *Enterococcus faecium* – 10,5% (n=72); *Escherichia coli* – 7,29% (n=50). Частота обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* составила 6,7% (n=45), грибы рода *Candida* были обнаружены в 4,3% случаев (n=30). Реже встречались *Enterococcus faecalis* – 24 изолята (3,5%); *Proteus mirabilis* – 3 изолята (0,4%) и *Stenotrophomonas maltophilia* – 1 изолят. Структура возбудителей бактериемий пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 1.

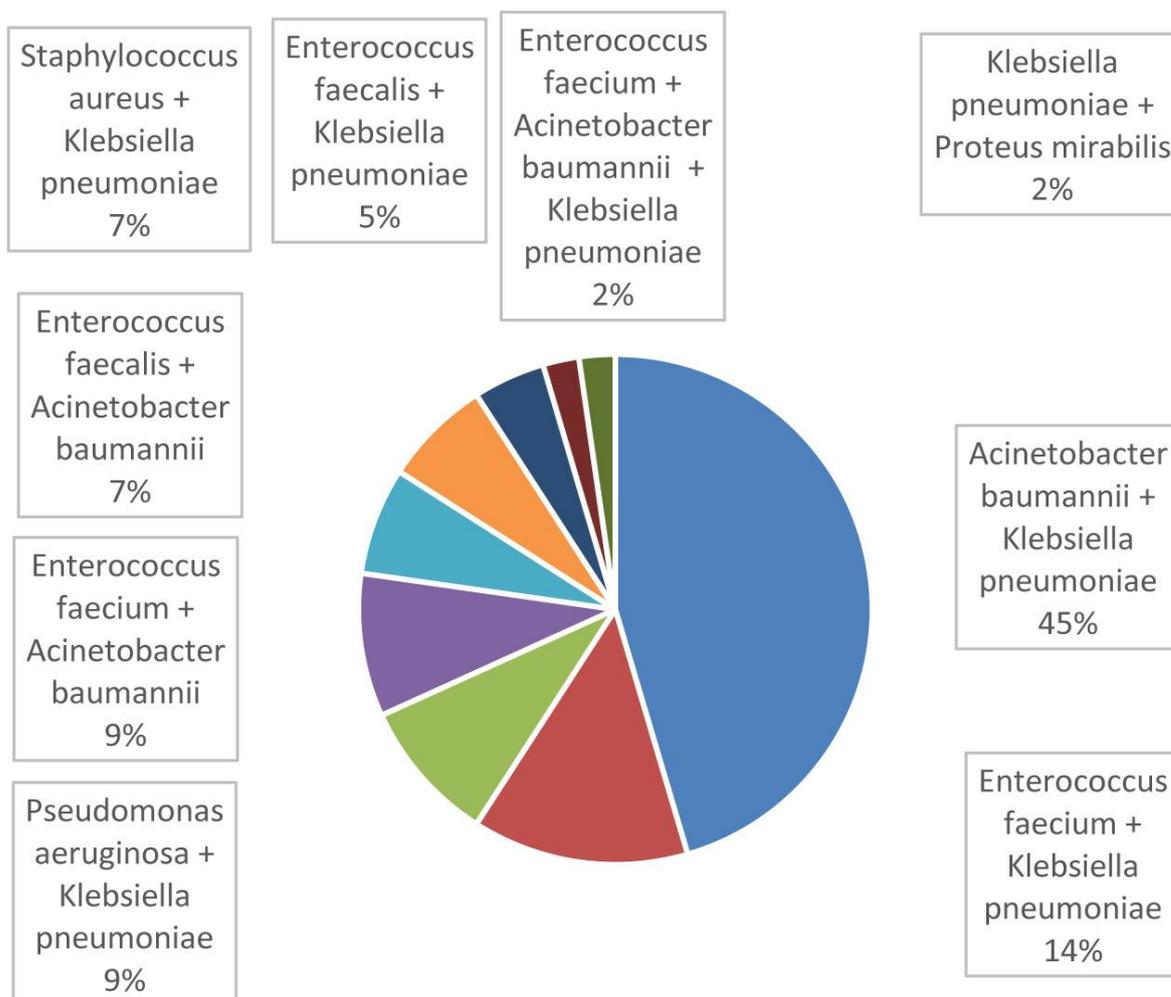
Рис. 1. Структура возбудителей бактериемии у пациентов с COVID-19



Ассоциации бактериальных возбудителей были выявлены у 10,9% пациентов с бактериемией (n=57). Преобладали ассоциации грамотрицательных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii* – 38,6% (n=22), *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* – 8,77% (n=5), *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli* – 8,77% (n=5). Реже встречались ассоциации с грамположительными патогенами: *Enterococcus faecium* + *Klebsiella pneumoniae* – 8,77% (n=6), *Enterococcus faecium* + *Acinetobacter baumannii* – 7,02% (n=4).

Структура микробных ассоциаций в крови пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 2.

Рис. 2. Структура микробных ассоциаций в крови пациентов с COVID-19.



Приведенные данные свидетельствуют о том, что в структуре нозокомиальной бактериемии преобладают *Klebsiella pneumoniae* и ее ассоциации с другими патогенами.

Чувствительными к основным антибактериальным средствам были только около 4% изолятов *Klebsiella pneumoniae*, большинство выделенных изолятов были нечувствительны к цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, азтреонаму, ко-тримаксазолу, панрезистентные штаммы встречались в 4%. Чувствительность изолятов *Klebsiella pneumoniae* к колистину – антибиотику из группы полимиксинов составляла в среднем 88,9%.

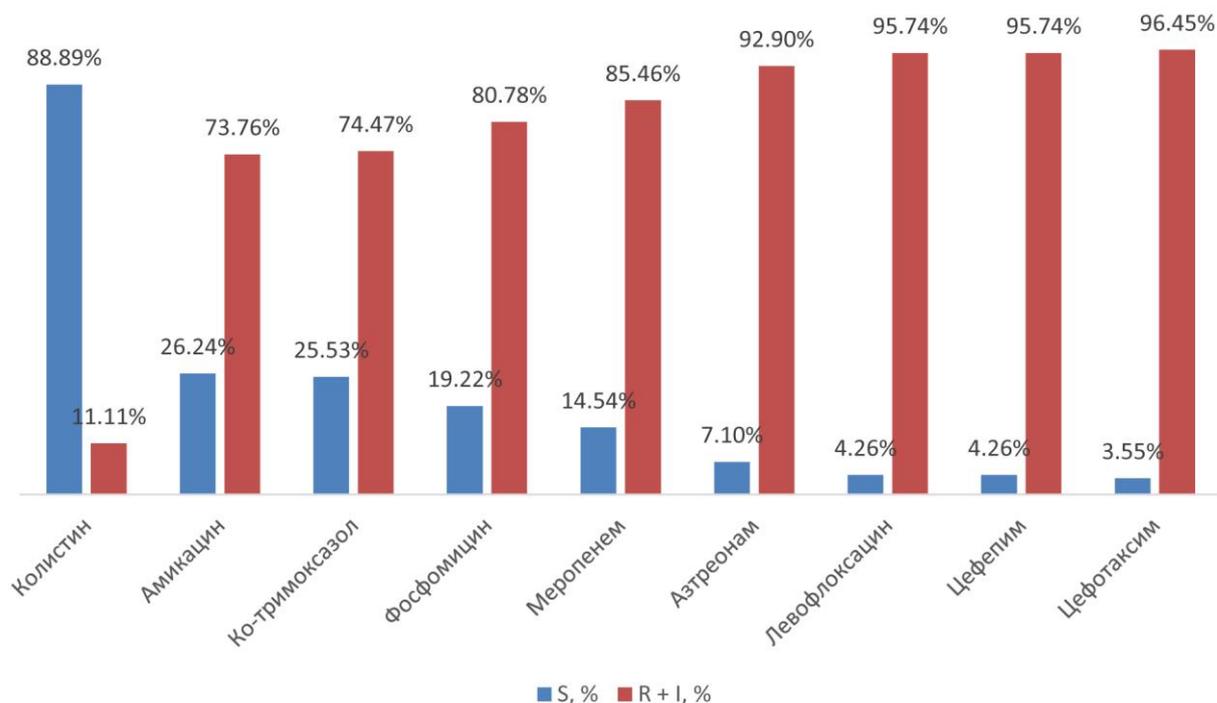
Результаты оценки чувствительности и резистентности изолятов *Klebsiella pneumoniae* к основным антибактериальным средствам приведены в таблице 1 и на рисунке 3.

**Таблица 1. Чувствительность изолятов *Klebsiella Pneumoniae* к основным антибактериальным средствам**

Антибактериальное средство	S	S, %	R + I	R + I, %	N
Колистин	200	88,89%	25	11,11%	225
Амикацин	74	26,24%	208	73,76%	282
Ко-тримоксазол	72	25,53%	210	74,47%	282
Фосфомицин	49	19,22%	206	80,78%	255
Меропенем	41	14,54%	241	85,46%	282
Азтреонам	13	7,10%	170	92,90%	183
Левифлоксацин	12	4,26%	270	95,74%	282
Цефепим	12	4,26%	270	95,74%	282
Цефотаксим	10	3,55%	272	96,45%	282

Примечание: здесь и далее S – чувствительный, R – резистентный, I – промежуточная чувствительность, N – число изолятов, к которым была определена чувствительность

**Рис. 3. Характеристика чувствительности изолятов *Klebsiella Pneumoniae* к основным антибактериальным средствам**



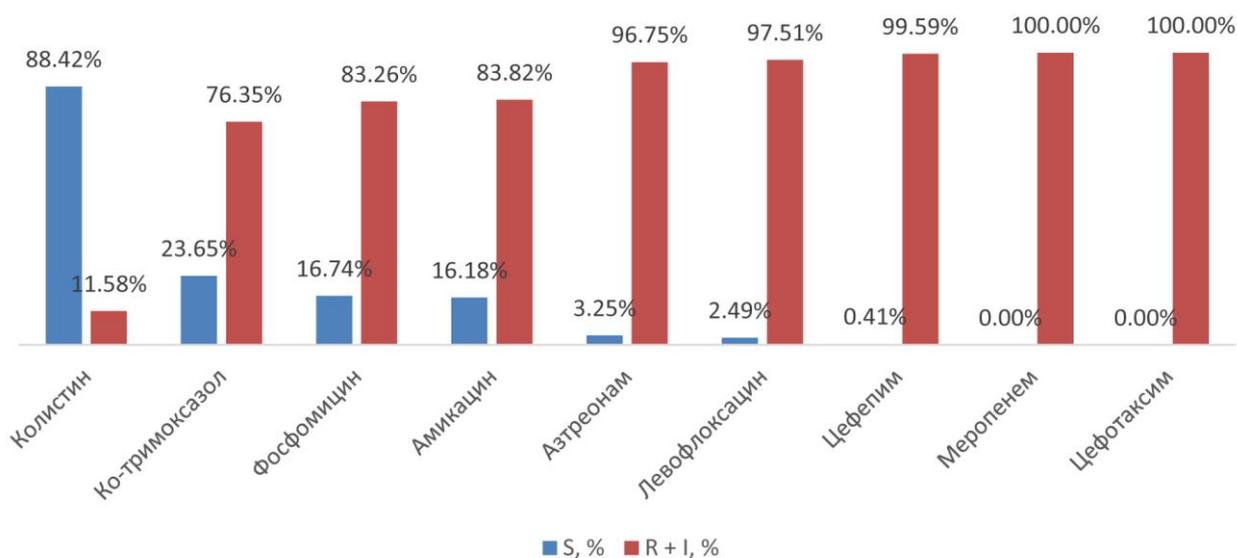
Было отмечено, что среди исследованных изолятов *Klebsiella pneumoniae* распространенность продуцентов карбапенемаз составила 85,5% (241/282), частота БЛРС-продуцентов – 10,6% (30/282).

Большинство карбапенем-резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* – 87,5% (211/241) было выделено от пациентов, проходивших лечение в ОРИТ. В отношении карбапенем-резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* наибольшую активность проявили колистин – 88,4% (168/190), ко-тримоксазол – 23,6% (57/241), фосфомицин – 16,7% (37/184), амикацин – 16,1% (39/241) (табл. 2 и рис. 4).

**Таблица 2. Характеристика чувствительности к антибактериальным средствам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы**

АМП	S	S, %	R + I	R + I, %	N
Колистин	168	88,42%	22	11,58%	190
Ко-тримоксазол	57	23,65%	184	76,35%	241
Фосфомицин	37	16,74%	184	83,26%	221
Амикацин	39	16,18%	202	83,82%	241
Азтреонам	5	3,25%	149	96,75%	154
Левифлоксацин	6	2,49%	235	97,51%	241
Цефепим	1	0,41%	240	99,59%	241
Цефотаксим	0	0,00%	241	100,00%	241

**Рис. 4. Характеристика чувствительности к антибактериальным средствам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы**



Распределение антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* по фенотипу составила MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что большинство изолятов *Klebsiella pneumoniae* из крови больных COVID-19 были экстремально или множественно резистентными, что требует особого подхода к антибиотикотерапии при бактериемии.

Анализ структуры использования антибактериальных средств показал, что при клебсиеллезной бактериемии наиболее часто были использованы 2,3-компонентные схемы, включающие ингибитор-защищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, амоксициллин/сульбактам), ингибитор-защищенные цефалоспорины (цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам), карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем, эртапенем), аминогликозиды (амикацин, гентамицин), полимиксины (полимиксин В, колистин), фосфомицин, ко-тримоксазол, рифампицин (табл. 3).

**Таблица 3. Наиболее часто применяемые схемы антибактериальной терапии бактериемии *Kl. pneumoniae***

Схема терапии	%
Пиперациллин/тазобактам + аминогликозид	14,5 %
Цефепим/сульбактам + аминогликозид	11,4 %
Цефепим/сульбактам + аминогликозид + полимиксин В	6,2 %
Цефоперазон/сульбактам + аминогликозид	5,2 %
Карбапенем + аминогликозид	5,2 %
Цефепим/сульбактам + полимиксин В	4,1 %
Цефоперазон/сульбактам + полимиксин В + колистин (ингаляционно)	3,1 %
Цефепим/сульбактам + полимиксин В + колистин (ингаляционно)	3,1 %
Пиперациллин/тазобактам + АГ + полимиксин В	3,1 %
Цефоперазон/сульбактам + полимиксин В	2 %
Цефтазидим/авибактам + полимиксин В + колистин (ингаляционно)	2%

Примечание: аминогликозид – амикацин или гентамицин, карбапенем – меропенем или дорипенем или эртапенем или имипенем/циластатин

Учитывая, что пандемия COVID-19 привела к глобальному росту и распространению энтеробактерий (в том числе *Klebsiella pneumoniae*) с фенотипом экстремальной резистентности, в лечении вторичных бактериальных осложнений, вызванных данными патогенами, необходимо использовать комбинированные схемы антибиотикотерапии с учетом результатов микробиологического контроля. Возможные схемы лечения бактериемии, вызванной карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae*, составляют: ингибитор-защищенные цефалоспорины или карбапенемы + аминогликозид + полимиксин В + ингаляционный колистин (или без колистина). В условиях широкого распространения в инфекционных стационарах и особенно ОРИТ карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и отсутствия надежных схем терапии бактериемии необходимым является осуществление строгих мер инфекционного контроля.

## Выводы

1. В структуре бактериемий у пациентов с COVID-19 преобладают *Klebsiella pneumoniae* и ее ассоциации с другими патогенами.
2. Большинство карбапенем-резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae* (87,5%) было выделено из крови пациентов, проходивших лечение в ОРИТ.
3. Чувствительными к антибиотикам были только 4% изолятов *Klebsiella pneumoniae*, большинство выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* были карбапенем-резистентными (85,4%), 11,1% – колистин-резистентными, 10,6% изолятов были продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра. Распространенность антибиотикорезистентных штаммов по фенотипу составила MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%.

## Литература

1. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13319. doi: 10.1111/eci.13319.
2. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F., et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020; 383: 88-89. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
3. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10): 2736-2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
4. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(2): ofv050. doi: 10.1093/ofid/ofv050.
5. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 5873-5884.
6. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:785-796.
7. Canton R., Akova M., Carmeli Y., et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 413-431.
8. Elbediwi M., Li Y., Paudyal N., et al. Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study (1980–2018). *Microorganisms* 2019. 7(10):461. doi:10.3390/microorganisms7100461.
9. Giacobbe D.R., Del Bono V., Trecarichi E.M., et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(12): 1106-1108.
10. Srinivas P., Rivard K. Polymyxin resistance in gram-negative pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):38. doi: 10.1007/s11908-017-0596-3.
11. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21(2): 125-133.
12. 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.
13. Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в России. *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2017; 17(1): 36-41.

14. Kohler P.P., Volling C., Green K., et al. Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(11): 1319-1328.
15. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 (7):1170-5.
16. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S., et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(4): 2322-2328.
17. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(7):1125-1131.
18. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. 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.
19. International standard ISO 20776-1. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
20. CLSI MEE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 29th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
21. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 6.0. January 2016.: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

## Antibiotic Resistance of *Klebsiella Pneumoniae* Strains Isolated from the Blood of Patients With COVID-19

**Malygin A. S.**<sup>1</sup>

*Clinical Pharmacologist*

**Andreev S. S.**<sup>1</sup>

*Head, Department of Clinical Pharmacology, Clinical pharmacologist*

**Tsarenko S. V.**<sup>2,1</sup>

*Doctor of Medicine, Professor, Faculty of Fundamental Medicine<sup>2</sup>, Anesthesiologist-Resuscitator, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation<sup>1</sup>*

**Petrushin M. A.**<sup>3</sup>

*Anesthesiologist-resuscitator, Head of the Resuscitation Service*

*1 – City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia*

*2 – Moscow State University M.V. Lomonosov, Moscow, Russia*

*3 – Tver Regional Clinical Hospital, Tver, Russia*

**Corresponding author:** Malygin A.S.; **e-mail:** [dr.a.s.m@yandex.ru](mailto:dr.a.s.m@yandex.ru)

**Conflict of interests:** None declared.

**Funding:** The study had no sponsorship.

### Abstract

A retrospective analysis of case histories and the results of microbiological blood tests of patients with coronavirus infection COVID-19 who were treated in the infectious diseases hospital of the city clinical hospital №52 in Moscow in 2020 was carried out. The sensitivity to the main antibacterial agents was determined for each isolate

of *Klebsiella pneumoniae*, the phenotype of each pathogen was characterized (MDR, XDR, PDR). The results of the study were statistically processed and presented in the form of a register of bacteremia cases. Most pathogens (79%) were isolated from the blood of patients who were treated in intensive care units. *Klebsiella pneumoniae* ranked first in the structure of bacteremias, the frequency of occurrence of the pathogen was 41,1% (282/686). Only 4% of *Klebsiella pneumoniae* isolates were sensitive to antibiotics; the phenotypes of antibiotic-resistant strains were MDR – 16%, XDR – 76%, PDR – 4%. Most of the isolated *Klebsiella pneumoniae* strains were carbapenem-resistant (85,4%), 11,1% were colistin-resistant, 10,6% of the isolates were extended spectrum  $\beta$ -lactamase producers.

**Keywords:** bacteremia, antibiotic resistance, *Klebsiella pneumoniae*, COVID-19

## References

1. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13319. doi: 10.1111/eci.13319.
2. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F., et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020; 383: 88-89. doi: 10.1056/NEJMc2009166.
3. Clancy C.J., Nguyen M.H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: what can we expect? *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10): 2736-2743. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
4. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(2): ofv050. doi: 10.1093/ofid/ofv050.
5. Pitout J.D., Nordmann P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 5873-5884.
6. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13:785-796.
7. Canton R., Akova M., Carmeli Y., et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 413-431.
8. Elbediwi M., Li Y., Paudyal N., et al. Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study (1980–2018). *Microorganisms* 2019. 7(10):461. doi:10.3390/microorganisms7100461.
9. Giacobbe D.R., Del Bono V., Trecarichi E.M., et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case–control–control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(12): 1106-1108.
10. Srinivas P., Rivard K. Polymyxin resistance in gram-negative pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):38. doi: 10.1007/s11908-017-0596-3.
11. Popov D.A. Sravnitel'naya harakteristika sovremennyh metodov opredeleniya produkcii karbapenemaz. [Comparative characteristics of modern methods for determining the production of carbapenemases.] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]* 2019; 21(2): 125-133. (In Russ.)
12. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antibiotikorezistentnost' vzbuditelej gnojno-septicheskikh infekcij v mnogoprofil'nom stacionare. [Antibiotic resistance of causative agents of purulent-septic infections in a multidisciplinary hospital.] *Problemy medicinskoj mikologii [Problems of medical mycology]* 2018; 20(1): 40-48. (In Russ.)

13. Eidelstein M.V., Zhuravlev V.S., Shek E.A. Rasprostranennost' karbapenemaz sredi nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v Rossii. [Prevalence of carbapenemases among nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia,] *Izv. Sarat. un-ta. Nov. ser. Ser. Himiya. Biologiya. Ekologiya [Bulletin of Saratov University. New series. Chemistry. Biology. Ecology]* 2017; 17(1): 36-41. (In Russ.)
14. Kohler P.P., Volling C., Green K., et al. Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(11): 1319-1328.
15. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 (7):1170-5.
16. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S., et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(4): 2322-2328.
17. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(7):1125-1131.
18. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu. et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya "MARAFON" v 2013–2014 gg. [Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals in Russia: results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" in 2013–2014] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]* 2017; 19(1): 49-56. (In Russ.)
19. International standard ISO 20776-1. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
20. CLSI MEE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 29th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
21. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 6.0. January 2016.: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).