

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПРОДУЦЕНТОВ β-ЛАКТАМАЗ СРЕДИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© 2024 г. С. Ю. Мешурова^{a, *}, А. Г. Коробова^{a, b}, Л. М. Самоходская^{a, b}

^aФакультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Москва, 119192 Россия

^bМедицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета
им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: svetlana.meschurova@gmail.com

Поступила в редакцию 17.04.2024 г.

После доработки 10.06.2024 г.

Принята к публикации 21.06.2024 г.

Назначение адекватной эмпирической терапии требует проведения локального мониторинга распространения резистентных к антибиотикам бактерий в каждом стационаре. Целью работы было сравнение частоты встречаемости энтеробактерий (Enterobacterales) с продукцией β-лактамаз у пациентов отделений терапевтического и хирургического профиля. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом. Продукцию β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) подтверждали методом “двойных дисков”, карбапенемаз – модифицированным методом инактивации карбапенемов. Наличие генов карбапенемаз и их экспрессию определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени и иммунохроматографическим методом. Среди выделенных энтеробактерий больше трети продуцировали БЛРС как в отделениях терапевтического профиля (35.51%), так и хирургического (39.85%). Доля продуцентов карбапенемаз была сопоставима в обеих группах и составила 8.41% и 9.77% соответственно. В хирургических отделениях преобладали металло-β-лактамазы, а в терапевтических – сериновые. Среди внебольничных энтеробактерий продуценты β-лактамаз выделяли реже, чем среди нозокомиальных – как в терапевтических (31.48% и 56.6%), так и в хирургических отделениях (45.45% и 51%), но без статистически значимых различий. За три года исследования нами не выявлено увеличения доли продуцентов β-лактамаз в хирургических и терапевтических отделениях стационара, но, безусловно, проведение локального мониторинга необходимо продолжать – с целью выработки локальной стратегии рационального применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: β-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы, Enterobacterales, эпидемиологический мониторинг

DOI: 10.31857/S0026898424060115, **EDN:** IAJXDD

ВВЕДЕНИЕ

По данным российских и международных многоцентровых исследований бактерии порядка Enterobacterales занимают лидирующую позицию среди возбудителей инфекций у пациентов стационаров [1] (см. также <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022-data>, дата обращения 16.04.2024), а продукция β-лактамаз относится к наиболее распространенным механизмам ре-

зистентности и, как следствие, неэффективности β-лактамов в клинической практике. Эффективными в отношении продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз остаются лишь отдельные группы антибиотиков, в связи с чем проблема распространения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы, сохраняет актуальность как в России, так и за рубежом. Наиболее распространены продуценты β-лактамаз среди возбудителей внутрибольничных ин-

фекций у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), чему посвящена большая часть исследований по этой тематике. По данным разных авторов, доля продуцентов БЛРС в ОРИТ составляет 15–90%, а продуцентов карбапенемаз – 1–17% [2] (см. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-2019>, дата обращения 16.04.2024). Совсем немного публикаций по исследованию продуцентов β-лактамаз вне ОРИТ, хотя для выбора схемы антибактериальной терапии в стенах стационара необходимо знать результаты локального мониторинга распространенности и специфичности антибиотикорезистентности в каждом отделении стационара [3].

Цель работы – сравнить частоту встречаемости энтеробактерий с продукцией β-лактамаз у пациентов отделений терапевтического и хирургического профиля.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследование проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова (МНОЦ МГУ) в период 2021–2023 гг. В ретроспективное исследование включено 152 изолята Enterobacterales (далее: изоляты) от 121 пациента, находившегося на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля, и 250 изолятов от 156 пациентов отделений хирургического профиля МНОЦ МГУ. Распределение изолятов от пациентов различных отделений стационара, представлено

Таблица 1. Клинические образцы, полученные от инфицированных пациентов различных отделений стационара

Отделение стационара	Изоляты	
	число	%
Отделения терапевтического профиля		
Нефрология	38	35.51
Терапия	29	27.10
Неврология	23	21.50
Кардиология	14	13.08
Эндокринология	3	2.80
Отделения хирургического профиля		
Абдоминальная хирургия	80	60.15
Урология	40	30.08
Гинекология	10	7.52
Нейрохирургия	1	0.75
Пластическая хирургия	1	0.75
Травматология и ортопедия	1	0.75

в табл. 1. Все изоляты были получены из биоматериала пациентов с симптомами инфекции соответствующей локализации.

Распределение изолятов, полученных из различного биоматериала пациентов, представлено в табл. 2. Тип инфекции у пациента (внебольничная, нозокомиальная) определяли по времени возникновения, согласно формальному критерию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для нозокомиальных инфекций [4]. Нозокомиальной считали инфекцию, которую диагностировали у пациента не менее чем через 48 ч после госпитализации, при условии, что она отсутствовала у него до поступления в медицинское учреждение, даже в инкубационном периоде, а появилась только в медицинском учреждении. Медиана возраста пациентов, от которых были получены клинические образцы, составляла 73 (22–100) и 61 (21–86) год для пациентов отделений терапевтического и хирургического профиля соответственно ($p < 0.05$). Среди пациентов с инфекций в отделениях терапевтического профиля преобладали женщины (58.55%), а в отделениях хирургического профиля – мужчины (60.80%).

Идентификация микроорганизмов. Видовую принадлежность изолятов микроорганизмов определяли методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) на анализаторе VITEK MS (“bioMerieux”, Франция) в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения VITEK MS. Критерием надежной видовой идентификации считали уровень достоверности 99.9%.

Определение чувствительности бактерий к антимикробным препаратам. Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом с использованием агара Мюллера-Хинтон (“Oxoid”, Великобритания) и дисков с антибиотиками (“MAST Group Ltd.”, Великобритания, и “Bioanalyse”, Турция), а также с помощью автоматического анализатора VITEK2-compact (“bioMerieux”). Определение клинических категорий чувствительности изолятов к антибиотикам проводили на основании пограничных значений в соответствии с рекомендациями EUCAST 2023 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) и российскими рекомендациями “Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)” (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints, дата обращения 16.04.2024; <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/>, дата обращения 16.04.2024). При характеристике результатов чувствительности бактерий использовали следующие понятия: чувствительные (S), чув-

Таблица 2. Клинические образцы в соответствии с локализацией инфекции у пациента и видом полученного биоматериала

Клинический материал	Изоляты ^а	
	ОТП, n (%)	ОХП, n (%)
Мочевыводящая система		
Моча	96 (89.72)	49 (36.84)
Кровь (уросепсис)	1 (0.93)	2 (1.50)
Раневое отделяемое мочевыводящей системы	0	4 (3.01)
Биоптат мочевыводящих путей	0	1 (0.75)
Дыхательная система		
Мокрота	7 (6.54)	0
Плевральная жидкость	0	2 (1.50)
Брюшная полость		
Перитонеальная жидкость	0	19 (14.28)
Раневое отделяемое брюшной полости	0	40 (30.08)
Содержимое абсцесса брюшной полости	0	7 (5.26)
Желчь	0	1 (0.75)
Кровь (генерализация инфекции)	0	1 (0.75)
Другое		
Раневое отделяемое кожи и мягких тканей	2 (1.87)	6 (4.51)
Кровь (катетер-ассоциированная инфекция кровотока)	1 (0.93)	0
Отделяемое половых органов	0	1 (0.75)

^аОТП – отделения терапевтического профиля; ОХП – отделения хирургического профиля (в таблицах здесь и далее).

ствительные при увеличенной экспозиции (I), резистентные (R). Для амоксициллина/клавулановой кислоты использовали критерии для внутривенного введения.

Выявление механизмов устойчивости к β -лактамам антибиотикам. Для подтверждения продукции БЛРС использовали рекомендованные EUCAST фенотипические методы (см. https://www.eucast.org/resistance_mechanisms, дата обращения 16.04.2024), основанные на подавлении активности БЛРС клавулановой кислотой *in vitro*, а именно метод “двойных дисков” или модифицированный метод разведений в бульоне, используемый в автоматизированной системе определения чувствительности VITEK2-com pact.

Для выявления продукции приобретенных β -лактамаз класса C по Ambler (AmpC) у *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* проводили дополнительные исследования. Определяли чувствительность к цефепиму (цефалоспорин IV поколения). Если продукция БЛРС у энтеробактерий не была определена методом “двойных дисков”, а выделенный

изолят имел устойчивость хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения и был чувствителен к цефепиму, то дополнительно исследовали чувствительность к цефокситину. Энтеробактерии, устойчивые к цефокситину, амоксициллину с клавулановой кислотой и чувствительные к цефепиму, расценивали как возможные продуценты приобретенных AmpC β -лактамаз (см. https://www.eucast.org/resistance_mechanisms, дата обращения 16.04.2024).

Для подтверждения наличия карбапенемаз использовали модифицированный метод инактивации карбапенемов (Modified Carbapenem Inactivation Method, mCIM) (<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>, дата обращения 07.06.2024). Метод основан на выявлении ферментативного гидролиза путем инкубации бактериальной суспензии в присутствии карбапенема. В случае получения сомнительного результата исследования наличие генов карбапенемаз подтверждали молекулярно-генетическими методами.

Детекция генов карбапенемаз. Наличие у Enterobacterales генов наиболее распространен-

ных сериновых карбапенемаз: групп OXA-48-like¹ и KPC² — и металло-β-лактамаз: групп IMP³, VIM⁴ и NDM⁵ — определяли методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием коммерческого набора БакРезиста GLA (“ДНК-Технология”, Россия). Также определяли типы карбапенемаз иммунохроматографическим методом с использованием экспресс-теста Carba-5 (“NG Biotech Z.A.”, Франция).

Статистический анализ. Информацию по каждому изоляту вносили в электронную таблицу в формате Excel. Обработку и анализ данных проводили с использованием функций, доступных в Excel, а также онлайн-платформы AMRcloud [3]. Для статистической обработки использовали критерии Манна-Уитни и χ^2 Пирсона, а также точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В спектре энтеробактерий преобладали *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*

В спектре возбудителей, выделенных от пациентов отделений терапевтического и хирургического профиля, преобладали предста-

вители порядка Enterobacterales — 70.39% (107 из 152 изолятов) и 53.2% (133 из 250 изолятов) соответственно. Следует отметить, что энтеробактерии детектировали достоверно чаще в образцах из отделений терапевтического профиля ($p < 0.05$). И в терапевтических, и в хирургических отделениях преобладали *E. coli* (58.88 и 51.13% соответственно) и *K. pneumoniae* (27.10 и 24.81% соответственно). Доля видов, продуцирующих хромосомные цефалоспорины AmpC (*Enterobacter cloacae* complex, *Hafnia alvei*, *K. aerogenes*, *Morganella morganii*), составила 4.7 и 13.5% среди изолятов из терапевтических и хирургических отделений. Полный спектр энтеробактерий представлен в табл. 3. При анализе спектров возбудителей инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в терапевтических и хирургических отделениях ведущими также были *E. coli* (64.84 и 46.43%) и *K. pneumoniae* (27.47 и 35.71%). Аналогичные виды возбудителей преобладали при интраабдоминальных инфекциях в хирургических отделениях. Так, на долю *E. coli* приходилось 55.07%, а *K. pneumoniae* — 17.39%.

Чувствительность к β-лактамам антибиотикам сопоставима у Enterobacterales, выделенных от пациентов терапевтических и хирургических отделений

В отделениях терапевтического профиля только 16.13% Enterobacterales были чувствительны к незащищенным пенициллинам; доля изолятов, чувствительных к защищенным пенициллинам, была выше и составила 44.09% к амоксицилину с клавулановой кислотой и 80.56% к пиперациллину/тазобактаму. Лишь 52.12% энтеробактерий были чувствительны к цефалоспорином III поколения, в то

¹OXA-48-like — охациллин-48-подобные; ²KPC — *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, карбапенемаза *Klebsiella pneumoniae*; ³IMP — imipenemase, имипенемаза; ⁴VIM — Verona Integron-encoded metallo-β-lactamase, Верона интегронокодированная металло-β-лактамаза; ⁵NDM — New Delhi metallo-β-lactamase, Нью-Дели металло-β-лактамаза.

Таблица 3. Спектр выделенных энтеробактерий и доля продуцентов β-лактамаз

Микроорганизм	ОТП			ОХП		
	Всего	БЛРС, n (%)	Карбапенемазы, n (%)	Всего	БЛРС, n (%)	Карбапенемазы, n (%)
<i>Escherichia coli</i>	63	28 (44.44)	0	68	35 (51.47)	1 (1.47)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	8 (27.58)	9 (31.03)	33	10 (30.3)	11 (33.33%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	0	0	1	0	0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0	0	1	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	5	1 (20)	0	12	5 (41.67)	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	4	1 (25)	0	13	3 (23.07)	1 (7.69)
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	2	0	0
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	0	1	0	0
<i>Citrobacter youngae</i>	0	0	0	1	0	0
<i>Hafnia alvei</i>	0	0	0	1	0	0
Всего	107	38 (35.51)	9 (8.41)	133	53 (39.85)	13 (9.77)

время как защищенные цефалоспорины (цефтазидим/авибактам) были эффективны в отношении 95.24% изолятов. К меропенему были чувствительны 89.69% *Enterobacterales*, причем эффективность в отношении *E. coli* составила 100%, а в отношении *K. pneumoniae* – 66.67%. Результаты оценки чувствительности *Enterobacterales* к антимикробным препаратам представлены на рис. 1.

В отношении энтеробактерий, выделенных от пациентов отделений хирургического профиля, β -лактамы антибиотики были менее ак-

тивны, однако статистически значимых различий не выявлено: к ампициллину чувствительны были 8.74%, к амоксициллину с клавулановой кислотой 34.82%, к пиперациллину/тазобактаму 64.71%, к цефотаксиму 47.86%, к меропенему 86.77%, к цефтазидиму/авибактаму 91.34% изолятов. Чувствительность к меропенему была ниже среди *K. pneumoniae* (56.66%) по сравнению с *E. coli* (96.72%; $p < 0.05$). Результаты оценки чувствительности *Enterobacterales* к антимикробным препаратам представлены на рис. 2.

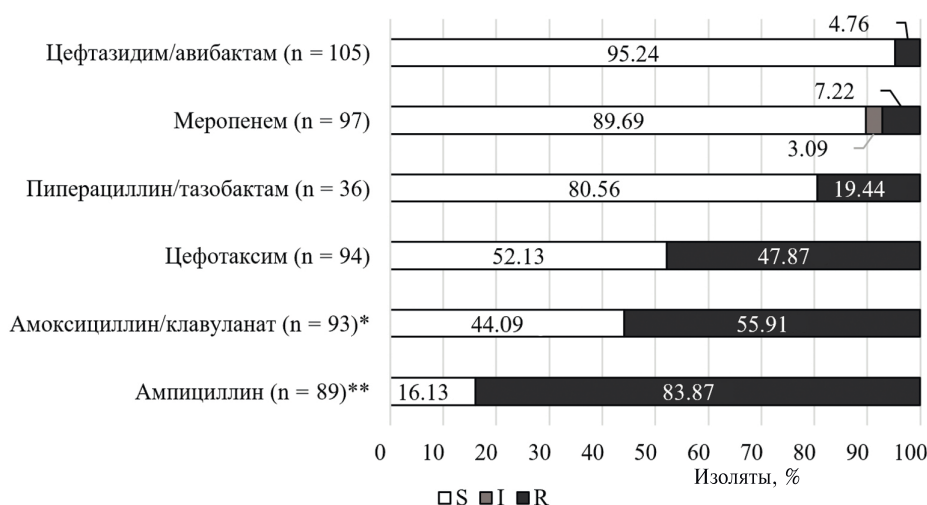


Рис. 1. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Enterobacterales*, выделенных в терапевтических отделениях. Обозначения: *среди них идентифицировано 5 изолятов, продуцирующих хромосомные цефалоспорины AmpC (*E. cloacae* complex – 4, *K. aerogenes* – 1); **среди них – 35 изолятов, продуцирующих хромосомные цефалоспорины AmpC и β -лактамазы широкого спектра (*K. pneumoniae* – 29, *E. cloacae* complex – 4, *K. aerogenes* – 1, *K. oxytoca* – 1); S – чувствительные, I – чувствительные при увеличенной экспозиции, R – резистентные бактерии.

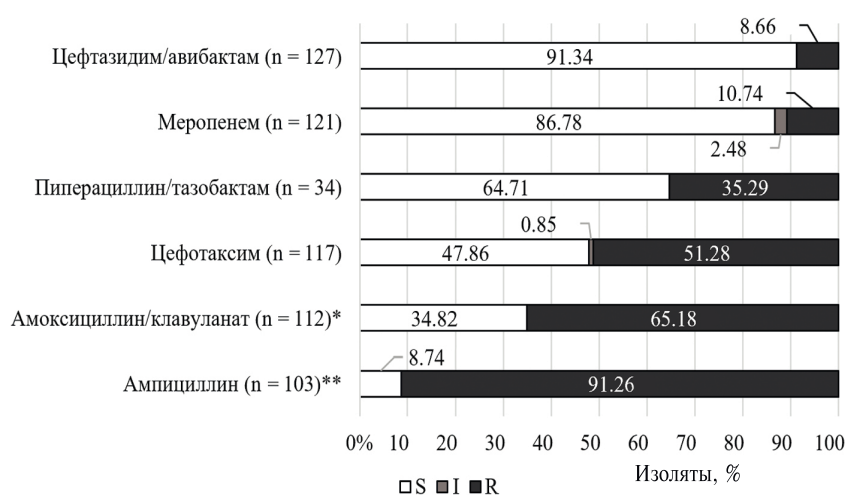


Рис. 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Enterobacterales*, выделенных в хирургических отделениях. Обозначения: *среди них идентифицировано 17 изолятов, продуцирующих хромосомные цефалоспорины AmpC (*E. cloacae* complex – 13, *M. morganii* – 2, *K. aerogenes* – 1, *H. alvei* – 1); **среди них – 52 изолята, продуцирующих хромосомные цефалоспорины AmpC и β -лактамазы широкого спектра (*K. pneumoniae* – 33, *E. cloacae* complex – 13, *M. morganii* – 2, *K. aerogenes* – 1, *K. oxytoca* – 1, *H. alvei* – 1, *C. koseri* – 1).

Доля продуцентов БЛРС и карбапенемаз сопоставима у энтеробактерий, выделенных в терапевтических и хирургических отделениях

Распределение продукции приобретенных β-лактамаз среди Enterobacterales в терапевтических отделениях представлено в табл. 4. Среди энтеробактерий отделений терапевтического профиля доля продуцентов БЛРС составила 35.51%, причем 39.47% из них были выделены уже при поступлении в стационар. Большинство продуцентов БЛРС (92.11%) было выделено из мочи (27 *E. coli*, 7 *K. pneumoniae*, 1 *P. mirabilis*) и только 3 – из мокроты (1 *E. coli*, 1 *K. pneumoniae*, 1 *E. cloacae* complex). Доля продуцентов БЛРС среди возбудителей нозокомиальных инфекций составила 43.4%, а среди внебольничных – 27.78% ($p > 0.05$). Среди резистентных к цефалоспорином энтеробактерий 73.33% были продуцентами БЛРС, 17.78% – карбапенемаз, 4.44% – хромосомных и плазмидных AmpC. Доля продуцентов БЛРС среди *E. coli* составила 44.44%, изоляты *E. coli* с продукцией БЛРС были чувствительны к амоксициллину с клавулановой кислотой *in vitro* лишь в 29.17% случаев, к пиперациллину/тазобактаму – в 85.71%. Продукция БЛРС встречалась у *K. pneumoniae* в 27.58% случаев, однако статистически значимых отличий от *E. coli* выявлено не было ($p > 0.05$), чувствительными к амоксициллину

с клавулановой кислотой были 16.67% изолятов. Все изоляты Enterobacterales с продукцией БЛРС были чувствительны к цефтазидиму/авибактаму.

Доля продуцентов карбапенемаз в терапевтических отделениях составила 8.41%, из них 22.22% ($n = 2$) вызвали внебольничную инфекцию. Продукция карбапенемаз была выявлена только для *K. pneumoniae*. Большая часть (66.67%, $n = 6$) продуцентов карбапенемаз выделена из мочи, один изолят получен из крови при уросепсисе, также по одному изоляту были возбудителями катетер-ассоциированной инфекции кровотока и пневмонии. Среди возбудителей нозокомиальных инфекций продуцентами карбапенемаз было 13.21% энтеробактерий, среди возбудителей внебольничных инфекций – 3.7% ($p > 0.05$). Все 7 резистентных к меропенему изолятов, а также два из трех чувствительных при повышенной экспозиции были продуцентами карбапенемаз. Цефтазидим/авибактам обладал активностью *in vitro* в отношении 55.59% Enterobacterales с продукцией карбапенемаз.

Преобладали сериновые карбапенемазы изолированно или в комбинации (33.33% OXA-48, 11.11% KPC, 11.11% OXA-48 + KPC). Металло-β-лактамазы типа NDM изолировано и в комбинации сериновыми карбапенемазами обнаружены в 44.44% случаев. Распределение карбапенемаз представлено на рис. 3а.

Таблица 4. Распределение продукции приобретенных β-лактамаз среди Enterobacterales в терапевтических отделениях

Продукция β-лактамаз	Внебольничная инфекция, n (%)	Нозокомиальная инфекция, n (%)	Всего, n (%)
Всего Enterobacterales	54	53	107
БЛРС	15 (27.78%)	23 (43.4%)	38 (35.51%)
Карбапенемазы	2 (3.7%)	7 (13.21%)	9 (8.41%)

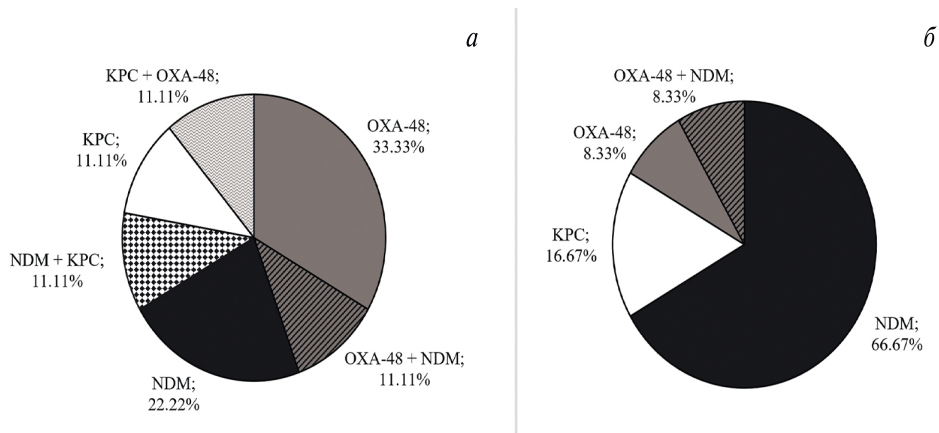


Рис. 3. Типы карбапенемаз у Enterobacterales, выделенных от пациентов терапевтических (а) и хирургических (б) отделений.

Распределение продукции приобретенных β -лактамаз среди Enterobacterales в хирургических отделениях представлено в табл. 5. Сопоставимое количество продуцентов БЛРС было выделено из брюшной полости: 35.85% из раневого отделяемого (12 *E. coli*, 5 *K. pneumoniae*, 1 *P. mirabilis*, 1 *E. cloacae* complex), 11.32% из перитонеальной жидкости (6 *E. coli*), 3.77% из абсцессов (2 *E. coli*) — и из мочевых путей: 37.73% из мочи (12 *E. coli*, 4 *K. pneumoniae*, 3 *P. mirabilis*, 1 *E. cloacae* complex), 1.89% из раневого отделяемого (1 *E. coli*), 1.89% из биоптата (1 *P. mirabilis*), 1.89% из крови при уросепсисе (1 *K. pneumoniae*). Реже их выделяли из ране-

complex) и по одному изоляту *K. pneumoniae* — из перитонеальной жидкости и раневого материала кожи и мягких тканей. Доля продуцентов карбапенемаз среди возбудителей нозокомиальных инфекций составила 8%, а среди внебольничных — 15.15%, хотя различия не были статистически значимыми ($p > 0.05$). Среди 13 резистентных к меропенему энтеробактерий только один изолят не продуцировал карбапенемазы. Среди чувствительных при повышенной экспозиции продуцентом карбапенемаз был один из трех изолятов. Цефтазидим/авибактам был эффективен *in vitro* в отношении 15.38% Enterobacterales с продукцией карбапенемаз.

Таблица 5. Распределение продукции приобретенных β -лактамаз среди Enterobacterales в хирургических отделениях

Продукция β -лактамаз	Внебольничная инфекция, n (%)	Нозокомиальная инфекция, n (%)	Всего, n (%)
Всего Enterobacterales	33	100	133
БЛРС	10 (30.3%)	43 (43%)	53 (39.85%)
Карбапенемазы	5 (15.15%)	8 (8%)	13 (9.77%)

вого материала кожи и мягких тканей (3.77%, 2 *E. coli*) и плевральной жидкости (1.89%, 1 *E. cloacae* complex). Доля продуцентов БЛРС составила 39.85% ($n = 53$), только 18.87% ($n = 10$) из них были выделены при поступлении в стационар. Среди возбудителей нозокомиальных инфекций продуцентами БЛРС было 43% энтеробактерий, среди возбудителей внебольничных инфекций — 30.3% ($p > 0.05$). Большинство резистентных к цефалоспорином энтеробактерий (78.33%) были продуцентами БЛРС, 16.67% — продуцентами карбапенемаз и 5% — продуцентами хромосомных AmpC. Доля продукции БЛРС среди *E. coli* составила 51.47%, *E. coli* с БЛРС были чувствительными к амоксициллину/клавулановой кислоте *in vitro* в 26.67% случаев, к пиперациллину/тазобактаму — в 57.14%. Изоляты *K. pneumoniae* реже были продуцентами БЛРС (30.3%; $p < 0.05$), среди них чувствительными к амоксициллину с клавулановой кислотой *in vitro* были 33.33%, к пиперациллину/тазобактаму — 60%. Эффективность цефтазидима/авибактама в отношении продуцентов БЛРС составляла 100%.

Продукция карбапенемаз выявлена в 9.77% ($n = 13$) энтеробактерий, из которых 38.46% ($n = 5$) были выделены от пациентов при поступлении в стационар. Большинство продуцентов карбапенемаз (84.62%, $n = 11$) было выделено из мочи (9 *K. pneumoniae*, 1 *E. coli*, 1 *E. cloacae*

В спектре энтеробактерий с продукцией карбапенемаз преобладали *K. pneumoniae* ($n = 11$), также выделено по одному изоляту *E. coli* и *E. cloacae* complex с продукцией карбапенемаз типа NDM. У Enterobacterales в хирургических отделениях чаще детектировали металло- β -лактамазы типа NDM (изолировано 61.54%, вместе с OXA-48 7.69%), реже — сериновые карбапенемазы типа KPC (изолировано 15.38%) и OXA-48 (изолировано 7.69%). Для одного изолята *K. pneumoniae* не исследовали гены карбапенемаз. Распределение карбапенемаз представлено на рис. 3б.

При сравнении доли продуцентов БЛРС и карбапенемаз среди энтеробактерий в терапевтических и хирургических отделениях не выявили статистически значимых различий (35.51% против 39.85%, $p > 0.05$; 8.41% против 9.77%, $p > 0.05$ соответственно) (табл. 3). В отделениях хирургического профиля преобладали продуценты металло- β -лактамаз типа NDM (69.23%), тогда как в отделениях терапевтического профиля — сериновых карбапенемаз (55.55%, $p > 0.05$).

Следует отметить, что среди продуцентов карбапенемаз, выделенных при нозокомиальных инфекциях, преобладали NDM металло- β -лактамазы (69.23%), тогда как продукция OXA-48 карбапенемаз в моноварианте обнаружена только у пациентов при поступлении в стационар.

В отделениях хирургического и терапевтического профиля доля энтеробактерий-продуцентов БЛРС и карбапенемаз практически не изменялась в течение трех лет исследования

Статистически значимых изменений в доле продуцентов БЛРС и карбапенемаз за период исследования нами не выявлено ($p > 0.05$) (рис. 4). Однако можно заметить, что доля Enterobacterales с продукцией БЛРС в отделениях терапевтического профиля за три года выросла на 18.26% от исходных 21.74% (достигла 46%), а доля продуцентов карбапенемаз в отделениях хирургического профиля за это время снизилась на 4.83% от исходных 13.16% (до 8.33%).

Среди нозокомиальных изолятов Enterobacterales в разных отделениях стационара процент продуцентов БЛРС был стабильным и находился в пределах 37–50% (рис. 5). Следует отметить резкие изменения доли продуцентов карбапенемаз среди нозокомиальных изолятов Enterobacterales: с 14.29% в 2021 г. до 20.83% в 2022 г. и снижение до 5% в 2023 г., – но эти скачки не были статистически значимыми ($p > 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование выполнено в многопрофильном стационаре, при этом в каждом учреждении, осуществляющем медицинскую деятельность, есть особенности видового разнообразия и приобретенной антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделяемых от пациентов. Эти особенности зависят от половозрастного состава пациентов, специализации медицин-

ского учреждения, видов медицинской помощи и других условий.

Представители Enterobacterales отличаются друг от друга по спектру природной устойчивости как к β -лактамам, так и к другим группам антибиотиков. Самый широкий спектр природной устойчивости к β -лактамам характерен для энтеробактерий, продуцирующих хромосомные цефалоспорины – AmpC. К таким бактериям относятся *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *H. alvei*, *M. morgani* и некоторые другие (см. www.eucast.org/clinical_breakpoints, дата обращения 16.04.2024). В проведенном нами ретроспективном исследовании на базе многопрофильного стационара МНОЦ МГУ доля продуцентов хромосомных AmpC β -лактамаз составляла 4.7% и 13.5% среди изолятов терапевтических и хирургических отделений соответственно. Распространение приобретенной продукции AmpC β -лактамаз у энтеробактерий не столь значительно, как распространение БЛРС и карбапенемаз. Так, среди изолятов, устойчивых к цефалоспорином III поколения, приобретенные AmpC β -лактамазы обнаружены только в одном изоляте *E. coli* из отделения терапевтического профиля. Назначение пенициллинов, защищенных пенициллинов, а также цефалоспоринов I–III поколения в случае инфекции, вызванной такими возбудителями, будет неэффективным. Вклад в увеличение уровня резистентности к незащищенным пенициллинам также вносят *K. pneumoniae*, которые обладают хромосомными β -лактамазами широкого спектра.

В научной литературе упоминания о выявлении β -лактамаз у бактерий появились еще до

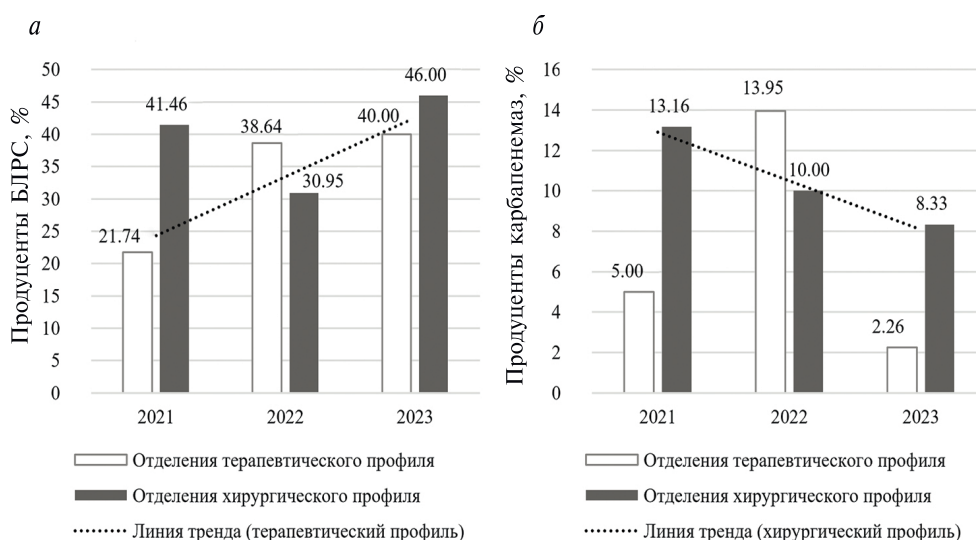


Рис. 4. Динамика изменения доли продуцентов БЛРС (а) и карбапенемаз (б) среди Enterobacterales, выделенных от госпитализированных пациентов, за 2021–2023 гг.

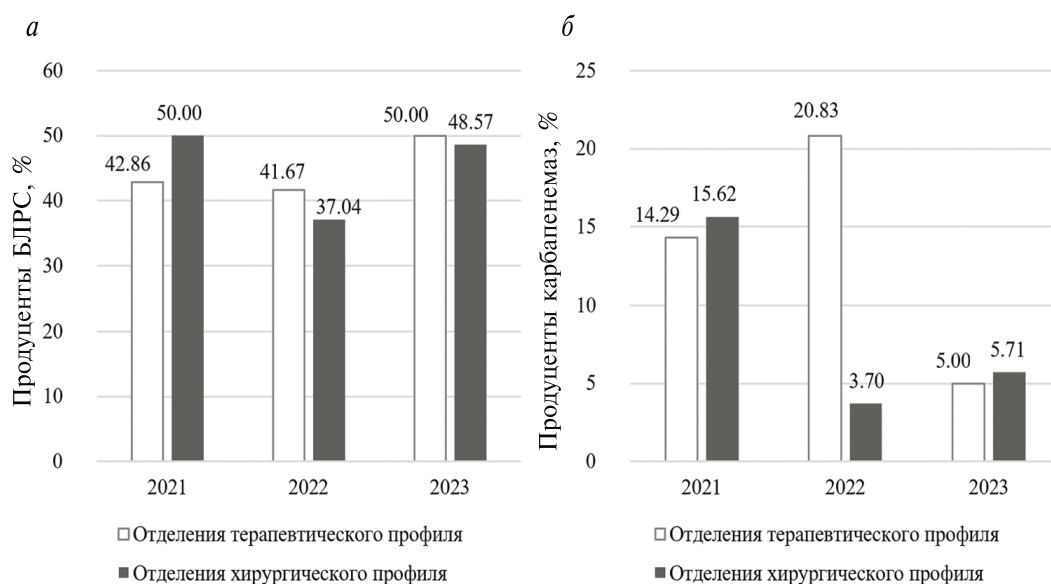


Рис. 5. Динамика изменения доли продуцентов БЛРС (а) и карбапенемаз (б) среди Enterobacterales, выделенных от пациентов с нозокомиальной инфекцией, за 2021–2023 гг.

начала широкого использования β -лактамов антибиотиков в медицине. Однако широкое распространение плазмидных β -лактамаз среди возбудителей инфекций в первую очередь связано с активным использованием β -лактамов в клинической практике. Первые российские эпидемиологические исследования по оценке распространения антибиотикорезистентности были проведены в конце 90-х годов XX века. Уже тогда в ОРИТ доля продуцентов БЛРС среди *K. pneumoniae* была выше 60%, а в начале 2000-х достигла 84.3% [5]. В настоящее время продукция БЛРС распространена не только среди госпитальных изолятов в различных отделениях стационаров, но и среди выделенных от амбулаторных пациентов. Так, в российском многоцентровом исследовании “ДАРМИС-2018” доля продуцентов БЛРС среди бактерий *E. coli*, выделенных от взрослых пациентов с внебольничными ИМП, составила 27% [6]. У пациентов МНОЦ МГУ доля продуцентов БЛРС среди возбудителей внебольничных инфекций составила 27.78% в терапевтических отделениях и 30.3% в хирургических, что согласуется с результатами упомянутого многоцентрового исследования, так как значительная доля проанализированных нами изолятов была выделена от пациентов с ИМП.

Доля продуцентов БЛРС была больше среди возбудителей госпитальных инфекций в терапевтических и хирургических отделениях (43.4% и 43% соответственно) по сравнению с внебольничными (27.78% и 30.3% соответственно). Эти данные согласуются с тенденцией более широ-

кого распространения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью среди возбудителей нозокомиальных инфекций, отмеченной в многоцентровых исследованиях. Так, среди энтеробактерий-возбудителей внебольничных инфекций, выделенных от пациентов в отделениях терапевтического и хирургического профиля в 2019–2021 гг., устойчивыми к цефтриаксону были 35.5% и 35.6% соответственно, а среди возбудителей госпитальных инфекций – 74% и 71.8% [1].

Таким образом, устойчивость к цефалоспорином III поколения у энтеробактерий может быть связана как с продукцией AmpC, так и с плазмидными БЛРС. Изоляты с продукцией карбапенемаз также обладают устойчивостью к цефалоспорином.

Первые изоляты с продукцией карбапенемаз были зарегистрированы в России в 2006 г. [7], уже к 2016 г. их доля среди энтеробактерий по данным многоцентровых исследований достигла 14.4% [8]. По данным мониторинга, проведенного в период с 2019 г. по 2021 г., карбапенемазопроизводящие энтеробактерии составляли 21.79% в отделениях терапевтического профиля и 20.17% – хирургического [1]. В стационаре МНОЦ МГУ такие микроорганизмы встречались значительно реже: 8.41 и 9.77% в терапевтических и хирургических отделениях соответственно.

Среди энтеробактерий, выделенных в терапевтических отделениях, при внебольнич-

ных инфекциях доля продуцентов карбапенемаз была ниже, чем при госпитальных (3.7% и 13.21% соответственно), что коррелирует с общей тенденцией распространения продуцентов карбапенемаз в стационарах. Однако в хирургических отделениях отмечено преобладание Enterobacterales с продукцией карбапенемаз среди внебольничных возбудителей по сравнению с госпитальными (15.15% и 8% соответственно), но различия статистически незначимые и могут быть связаны с низкой частотой внебольничных инфекций в хирургических отделениях.

В разных географических регионах мира замечена неоднородность доминирующих типов карбапенемаз у энтеробактерий: в странах Северной и Южной Америки, Италии, Греции преобладают продуценты КРС; в Турции и большинстве регионов России – ОХА-48; в Индии – NDM, в странах Азии и Австралии – IMP [9]. Также есть различия в распространении отдельных типов карбапенемаз внутри страны: на большей части территории России основным типом карбапенемаз является ОХА-48, за исключением Санкт-Петербурга, Мурманска, Челябинска, Улан-Уде и некоторых других городов, где больше половины составляют металлоферменты NDM [1]. В проведенном нами исследовании также замечена неоднородность преобладающих карбапенемаз в разных отделениях стационара. Продуценты карбапенемаз типа NDM превалировали в хирургических отделениях (69.23%), а в отделениях терапевтического профиля чаще выделяли продуценты ОХА-48 (55.55%). Продукцию ОХА-48 в моноварианте детектировали только при поступлении в стационар, что можно объяснить предыдущими случаями госпитализации в другие стационары. По данным мониторинга, проведенного А. Кузьменковым и др. [1], на территории России в 2019–2021 гг., как в отделениях терапии, так и хирургии, преобладали продуценты карбапенемаз типа ОХА-48, их доля относительно общего числа продуцентов карбапенемаз составляла 41.77% и 48.17% соответственно.

Согласно полученным нами данным, в МНОЦ МГУ энтеробактерии были ведущими в спектре возбудителей и в терапевтических, и в хирургических отделениях (70.39% и 53.2% соответственно), что связано с преобладанием образцов из отделений нефрологии, урологии и абдоминальной хирургии и, следовательно, с высокой долей ИМП и интраабдоминальных инфекций относительно общего числа инфекций в стационаре. В видовом составе лидировали *E. coli* и *K. pneumoniae*. Доля продуцентов БЛРС была выше у *E. coli* (44.44% и 51.47%) по сравнению с *K. pneumoniae* (27.58% и 30.3%), тогда как продукцию карбапенемаз детектировали в основном у *K. pneumoniae*

(31.03% и 33.33%). Только один изолят *E. coli* продуцировал карбапенемазу. Другие исследователи получали несколько отличающиеся результаты, что может быть связано с выборкой пациентов и специализацией стационара. Так, А. Ljubović и соавт. [10], изучая только изоляты *K. pneumoniae* (n = 934), большую часть продуцентов БЛРС выделили от пациентов отделений хирургического профиля (30.1%), при этом доля продуцентов БЛРС от общего количества изолятов *K. pneumoniae* составляла 37%, карбапенемаз – 20%. Больше всего карбапенемазпродуцирующих *K. pneumoniae* авторы выделили от пациентов ОРИТ (42%), меньше таких изолятов было в отделениях хирургического профиля (36.7%) и терапевтического (8%). Стоит заметить, что в этом исследовании не приведены данные по распределению изолятов по отделениям, а значит не представляется возможным сравнить долю выделенных продуцентов БЛРС и карбапенемаз в отделениях хирургического и терапевтического профилей. Y. Wang с соавт. [11] сообщали, что среди изолятов *K. pneumoniae* (n = 2774) и *E. coli* (n = 2154) соответственно 15.79% и 36.86% были продуцентами БЛРС. Большая часть продуцентов БЛРС была получена из отделений хирургического профиля, однако доля БЛРС-продуцентов от общего числа изолятов по отделениям не указана. В исследовании показано, что продуценты БЛРС чаще встречаются в группе пациентов старше 60 лет. В исследовании, проведенном С. Митрохиным и др. [12], проанализирована резистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в многопрофильном стационаре и показано, что 30% изолятов *E. coli* и 35% *K. pneumoniae* были продуцентами БЛРС, при этом 25% *K. pneumoniae* продуцировали карбапенемазы.

Нами не выявлено статистически значимых изменений доли продуцентов БЛРС и карбапенемаз среди энтеробактерий в течение трех лет (2021–2023 гг.), однако отмечена тенденция к нарастанию количества продуцентов БЛРС среди возбудителей в терапевтических отделениях и снижение доли продуцентов карбапенемаз в хирургических отделениях. В других исследованиях, проведенных в локальных медицинских учреждениях, также не выявлено статистически значимого изменения доли продуцентов БЛРС и карбапенемаз [10, 13]. Однако по данным многоцентровых исследований, проведенных на уровне регионов, замечено увеличение доли продуцентов приобретенных β-лактамаз. Так, исследователи из Китая выявили рост количества БЛРС-продуцирующих бактерий *K. pneumoniae* за период 2013–2017 гг. [11]. По данным российского многоцентрового исследования, в период 2019–2021 гг. в отделениях хирургического профиля доля продуцентов кар-

бапенемаз не изменилась (20.57/17.59/22.18%), тогда как в отделениях терапии отмечался рост количества продуцентов карбапенемаз (13.6/20.8/32.77%) [1].

В проведенном нами исследовании более 90% изолятов в отделениях терапевтического профиля были получены от больных с ИМП, а в отделениях хирургического профиля — 50% от больных с инфекциями брюшной полости и 40% от больных с ИМП. Развитие инфекций при этих заболеваниях часто связано с эндогенным инфицированием микроорганизмами, которые являются нормобиотой кишечника или колонизируют желудочно-кишечный тракт. Так, наиболее частый путь инфицирования мочевых путей — восходящий, обусловленный колонизацией кожи промежности микроорганизмами и последующим их проникновением в уретру и мочевой пузырь, а при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса — в почки [14]. Заметим, что возбудители интраабдоминальных инфекций в большинстве случаев связаны с попаданием микроорганизмов из просвета кишечника в брюшную полость, а исследованный нами биоматериал был получен интраоперационно из брюшной полости. Следовательно, высокий процент устойчивых к антибиотикам возбудителей инфекций может быть связан со значительным уровнем колонизации кишечника такими микроорганизмами. У большинства пациентов, включенных в исследование, присутствовали факторы риска колонизации кишечника изолятами с множественной лекарственной устойчивостью: это пожилой возраст, наличие предыдущих госпитализаций, предшествующая антибактериальная терапия, пребывание в ОРИТ [15, 16]. Следует отметить, что в отделениях терапевтического профиля среди пациентов с инфекциями преобладали люди пожилого и старческого возраста (медиана — 73 года), поэтому можно предполагать наличие у них предыдущих госпитализаций, а также затруднений в обеспечении личной гигиены, что также повышает риск развития эндогенных ИМП. В хирургические отделения большинство пациентов поступали для оперативного лечения преимущественно онкологических заболеваний — так что у них высока вероятность предыдущих госпитализаций, лечения в ОРИТ, антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики, что увеличивает вероятность колонизации кишечника энтеробактериями, устойчивыми к антибиотикам.

Таким образом, при сравнении уровня чувствительности энтеробактерий к β -лактамам антибиотикам в отделениях терапевтического и хирургического профиля статистически зна-

чимых различий не выявлено. Доля продуцентов БЛРС и карбапенемаз была сопоставимой в отделениях разного профиля (35.51% и 39.85%, 8.41% и 9.77% соответственно). За три года мониторинга статистически значимых изменений в доле продуцентов БЛРС и карбапенемаз не зарегистрировано. Отмечены различия в преобладающих типах карбапенемаз у *Enterobacterales*: в отделениях терапевтического профиля доминировали сериновые, а в отделениях хирургического профиля — металло- β -лактамазы.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М. В. Ломоносова “Изучение резистентности возбудителей и разработка персонифицированных подходов к выбору и назначению противомикробных препаратов” (0908/006 № 123040300035-3).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическими стандартами институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого включенного в исследование участника было получено информированное добровольное согласие. Данное ретроспективное исследование было одобрено на заседании локального этического комитета МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (протокол 10/23 от 13.11.2023).

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. (2021) AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. **23**(2), 198–204.
2. Ортенберг Э.А., Шпилькина Л.В., Хохлавина Р.М., Кирушок Г.И., Христенко Я.В. (2017) Клиническая значимость и динамика антибиотикорезистентности потенциальных БЛРС-продуцентов в многопрофильном стационаре (локальные данные). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. **19**(4), 341–344.
3. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. (2019) AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. **21**(2), 119–124.
4. Duce G., Fabry J., Nicolle L. (2002) *Prevention of Hospital-Acquired Infections: A Practical Guide*, 2nd edition. Geneva: WHO. 64 p.

5. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. (2005) Динамика распространённости и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 7(4), 323–336.
6. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., исследовательская группа “ДАРМИС-2018”. (2019) Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования “ДАРМИС-2018”. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 21(2), 134–146.
7. Shevchenko O.V., Mudrak D.Y., Skleenova E.Y., Kozyreva V.K., Ilina E.N., Ikryannikova L.N., Alexandrova I.A., Sidorenko S.V., Edelstein M.V. (2012) First detection of VIM-4 metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. *Clin. Microbiol. Infect.* 18(7), E214–E217.
8. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С., Шек Е.А., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Семенова Н.В., Слепачова С.А., Шепотайлова Н.В., Стребкова В.В., Рыбина Н.А., Яранцева Н.З., Перевалова Е.Ю., Розанова С.М., Наговицина С.Г., Молдовану М.Г., Насыбуллова З.З., Архипенко М.В., Шахмурадян Р.М., Нижегородцева И.А., Варибрус Е.В., Александрова И.А., Лазарева А.В., Крыжановская О.А., Маркелова Н.Н., Чернявская Ю.Л., Лебедева Е.В., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Смолькова Ю.Е., Зиновьев Д.Ю., Итяева Л.Н., Блинова Г.Ю., Зубарева Н.А., Витязева В.П., Плаксина М.Г., Куцевалова О.Ю., Панова Н.И., Суборова Т.Н., Полухина О.В., Ворошилова Т.М., Чурикова Е.М., Москвитина Е.Н., Кречикова О.И., Петрова Т.А., Мартянова Н.М., Хохлова К.О., Гудкова Л.В., Быконя С.А., Хохлявина Р.М., Шпилькина Л.В., Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А., Молчанова И.В., Звонарева О.В., Корнилова П.А., Крянга В.Г., Портнягина У.С., Шамаева С.Х. (2019) Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования “МА-РАФОН 2015–2016”. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 21(2), 147–159.
9. Nordmann P., Naas T., Poirel L. (2011) Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg. Infect. Dis.* 17(10), 1791–1798.
10. Ljubić A.D., Granov Đ., Husić E., Gaćanović D., Halković J., Lab Ing A.Č., Kotorić Keser Š., Loga Zec S. (2023) Prevalence of extended-spectrum β -lactamase and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in clinical samples. *Saudi Med. J.* 44(8), 801–807.
11. Wang Y., Zhang Q., Jin Y., Jin X. Yu J., Wang K. (2019) Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in China. *Braz. J. Microbiol.* 50(3), 669–675.
12. Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Гостева И.В., Шкода А.С. (2020). Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП. *Антибиотики и химиотерапия*. 65(9–10), 21–27.
13. Шедько Е.Д., Лазарева А.В., Зоркин С.Н., Новикова И.Е., Вершинина М.Г., Тимошина О.Ю., Головешкина Е.Н., Фисенко А.П., Акимкин В.Г. (2021) Динамика частоты встречаемости уропатогенов и антимикробных детерминант резистентности при детской значимой бактериурии в 2017 и 2019 годах: моноцентровое исследование. *Детские инфекции*. 20(3), 11–17.
14. Яковлев С.В., Суворова М.П. (2016) Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей. *Урология*. 3(Suppl.), 45–64.
15. Rodríguez-Villodres Á., Martín-Gandul C., Peñalva G., Guisado-Gil A.B., Crespo-Rivas J.C., Pachón-Ibáñez M.E., Lepe J.A., Cisneros J.M. (2021) Prevalence and risk factors for multidrug-resistant organisms colonization in long-term care facilities around the world: a review. *Antibiotics*. 10(6), 680.
16. Коробова А.Г., Клясова Г.А., Охмат В.А., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. (2017) Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра при лечении острых миелоидных лейкозов и лимфом. *Гематология и трансфузиология*. 62(3), 116–123.

Distribution of β -Lactamase-Producing Enterobacterales among Patients in Surgical and Therapeutic Departments of a Multidisciplinary Hospital

S. Yu. Meshchurova^{1, *}, A. G. Korobova^{1, 2}, L. M. Samokhodskaya^{1, 2}

¹*Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119192 Russia*

²*Medical Research and Educational Center, Lomonosov*

Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: svetlana.meshchurova@gmail.com*

Prescribing adequate empiric therapy is not possible without local monitoring of the spread of antibiotic-resistant bacteria in each hospital. The aim of the study was to compare the frequency of β -lactamase-producing Enterobacterales in patients of therapeutic and surgical units. Antibiotic susceptibility was evaluated by disk-diffusion method. The production of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) was detected by the double disk method, and carbapenemases were determined by a modified method of carbapenem inactivation. Carbapenemase genes and the expression were quantified by real-time PCR and immunochromatography assay. Among the isolated Enterobacterales, more than one third produced ESBL in both the therapeutic (35.51%) and surgical (39.85%) units. The proportion of carbapenemase producers was comparable in both groups, and amounted to 8.41% and 9.77%, respectively. Metallo- β -lactamases were predominant in surgical units, whereas serine lactamases were predominated in therapeutic ones. Among the out-of-hospital Enterobacterales, β -lactamase producers were isolated less frequently than among the nosocomial ones in both the therapeutic (31.48% and 56.6%) and surgical (45.45% and 51%) wards, but without statistically significant differences. During the three years of the study, we did not detect an increase in the proportion of β -lactamase producers in surgical and therapeutic units, but local monitoring should certainly be continued in order to develop a local strategy for the adequate use of antibacterial drugs.

Keywords: extended-spectrum β -lactamase, carbapenemase, Enterobacterales, epidemiological monitorings