

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг.

М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, Н.В. Иванчик, А.В. Тимохова, Е.А. Шек, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов и исследовательская группа «МАРАФОН»*

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия

Acinetobacter baumannii и родственные виды, относящиеся к *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex, являются одними из наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций. В данной статье представлены результаты оценки чувствительности к антибактериальным препаратам 252 изолятов *Acinetobacter* spp., выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России в 2011–2012 гг. *Acinetobacter* spp., в частности *A. baumannii*, составили соответственно 14,8 и 13,9% всех выделенных бактериальных возбудителей. Нечувствительность к карбапенемам — меропенему и имипенему проявляли соответственно 67,5 и 96,0% изолятов, что на 28,9 и 90,9% выше аналогичных показателей в 2006–2007 гг. У 46,8% изолятов *A. baumannii* выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз молекулярного клас-

са D, относящихся к группам ОХА-40 (38,0%), ОХА-23 (4,6%) и ОХА-58 (4,2%); у одного изолята *A. pittii* — наличие гена металло- β -лактамазы NDM-типа. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам — ципрофлоксацину и левофлоксацину (92,1%), аминогликозидам — гентамицину (85,3%), амикацину (86,9%) и тобрамицину (64,7%), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу (79,4%). Наиболее высокую активность *in vitro* проявлял колистин (1,6% резистентных изолятов). Значения МПК тигециклина и сульбактама превышали уровни эпидемиологических точек отсечения для штаммов «дикого типа» (ЕСОFF 1 и 4 мг/л) у 55,6 и 63,1% изолятов соответственно. Фенотипом экстремальной резистентности (XDR) обладали 86,9% изолятов, а фенотипом панрезистентности (PDR) — 1,2% изолятов *Acinetobacter* spp.

Ключевые слова: *Acinetobacter* spp., антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции.

Контактный адрес:
Марина Витальевна Сухорукова
Эл. почта: Marina.Sukhorukova@antibiotic.ru

*Астанина М.А., Жданова О.А., Большеева Г.С. (Воронеж), Новикова Р.И. (Ижевск), Валиуллина И.Р. (Казань), Кокарева Т.С., Частоедова А.Н. (Киров), Попов Д.А., Рог А.А., Поликарпова С.В. (Москва), Гординская Н.А., Некаева Е.С., Абрамова Н.В. (Нижний Новгород), Доманская О.В., Землянская О.А., Горюнова Л.А. (Новокузнецк), Скальский С.В., Елохина Е.В., Попова Л.Д. (Омск), Божкова С.А., Гомон Ю.М. (Санкт-Петербург), Кречикова О.И., Мищенко В.М., Рачина С.А. (Смоленск), Стреш Ю.А., Гудкова Л.В., Колосова И.П., Вунукайнен Т.М. (Томск), Ортенберг Э.А., Хохлявина Р.М. (Тюмень), Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Матвеев А.С. (Якутск), Палютин Ш.Х., Власова А.В., Ершова М.Г. (Ярославль), Лебедева М.С., Феоктистова Л.В. (Новосибирск), Гордеева С.А., Долинина В.В., Чернявская Ю.Л. (Мурманск), Багин В.А., Розанова С.М., Перевалова Е.Ю. (Екатеринбург).

Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Acinetobacter* spp. Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011–2012

M.V. Sukhorukova, M.V. Edelstein, E.Yu. Skleenova, N.V. Ivanchik, A.V. Timokhova, E.A. Sheck, A.V. Dekhnich, R.S. Kozlov, and the «MARATHON» Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Acinetobacter baumannii and related species of the *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex are the common and one of the most difficult-to-treat nosocomial pathogens. In this paper, we report the data on antimicrobial susceptibility of 252 isolates of *Acinetobacter* spp. collected in 25 hospitals of 18 cities of Russia in 2011–2012 as part of the national multicenter surveillance study on antimicrobial resistance of nosocomial pathogens, «MARATHON». *Acinetobacter* spp. and, specifically, *A. baumannii* isolates comprised, respectively, 14.8% and 13.9% of all bacterial nosocomial isolates. The non-susceptibility rates to carbapenems were: 67.5% to meropenem and 96.0% to imipenem that is, accordingly, 28.9% and 90.9% higher than they were in 2006–2007. The genes for acquired molecular class D carbapenemas were detected in 46.8% of *A. baumannii* isolates. Those

included the genes for OXA-40-like (38,0%), OXA-23-like (4,6%) и OXA-58-like (4,2%) enzymes. One *A. pittii* isolate carried the gene for NDM-type metallo- β -lactamase. Most of the isolates were insusceptible to fluoroquinolones: ciprofloxacin and levofloxacin (92.1%), to aminoglycosides: gentamicin (85.3%), amikacin (86.9%) and tobramycin (64.7%), and to trimethoprim-sulfamethoxazole (79.4%). Colistin had the highest *in vitro* activity with resistance rate being as low as 1.6%. A total of 55.6% and 63.1% had the MICs of tigecycline and sulbactam exceeding the epidemiological cut-off values of 1 mg/l and 4 mg/l, respectively. Notably, 86.9% of the isolates were categorised as extensively drug-resistant (XDR) and 1.2% — as pan-drug-resistant (PDR).

Key words: *Acinetobacter* spp., antimicrobial resistance, nosocomial infections.

Введение

Бактерии рода *Acinetobacter*, прежде всего *A. baumannii*, и в меньшей степени родственные виды, входящие в *A. calcoaceticus-baumannii* complex, являются распространенными возбудителями нозокомиальных инфекций [1, 2]. Доля изолятов рода *Acinetobacter* ($n=252$) среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций ($n=1700$), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг., составила 14,8%, что превышает соответствующие показатели, полученные в более ранних исследованиях, проведенных в РФ: 10,2% в 2002–2004 гг. и 11,1% в 2006–2008 гг. [3–6].

A. baumannii и родственные виды обладают значительно более низкой природной чувствительностью к большинству β -лактамовых антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, по сравнению с представителями семейства *Enterobacteriaceae*. В связи с этим для лечения инфекций, вызванных данными возбудителями, обычно используются карбапенемы (кроме эртапенама) [2]. В то же время, отмечаемый в последние

годы во многих странах рост приобретенной устойчивости к карбапенемам и антибиотикам других групп определяет необходимость осуществления регулярного мониторинга чувствительности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. и, при необходимости, коррекции стратегии терапии вызываемых ими инфекций [2, 7, 8].

Материал и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование включены бактериальные изоляты рода *Acinetobacter* ($n=573$), собранные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России (Воронежа, Екатеринбурга, Ижевска, Казани, Кирова, Москвы, Мурманска, Нижнего Новгорода, Новокузнецка, Новосибирска, Омска, Санкт-Петербурга, Смоленска, Томска, Тюмени, Челябинска, Якутска и Ярославля) с января 2011 г. по декабрь 2012 г. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов

* Astanina M. A., Zhdanova O. A., Bolyisheva G. S. (Voronezh), Novikova R. I. (Izhevsk), Valiulina I. R. (Kazan), Kokareva T. S., Chastoedova A. N. (Kirov), Popov D. A., Rog A. A., Polikarpova S. V. (Moscow), Gordinskaya N. A., Nekaeva E. S., Abramova N. V. (Nizhniy Novgorod), Domanskaya O. V., Zemlyanskaya O. A., Goryunova L. A. (Novokuznetsk), Skalsky S. V., Elokina E. V., Popova L. D. (Omsk), Bozhkova S. A., Gomon Yu. M. (Saint-Petersburg), Kretchikova O. I., Mishenko V. M., Ratchina S. A. (Smolensk), Strezh Yu. A., Gudkova K. V., Kolosova I. P., Vunukainen T. M. (Tomsk), Ortenberg E. A., Khokhlyavina R. M. (Tyumen), Portnyagina U. S., Shamaeva S. H., Matveev A. S. (Yakutsk), Palyutin S. H., Vlasova A. V., Ershova M. G. (Yaroslavl), Lebedeva M. S., Feoktistova L. V. (Novosibirsk), Gordeeva S. A., Dolinina V. V., Chernyavskaya Yu. L. (Murmansk), Bagin V. A., Rozanova S. M., Perevalova E. Yu. (Ekaterinburg)

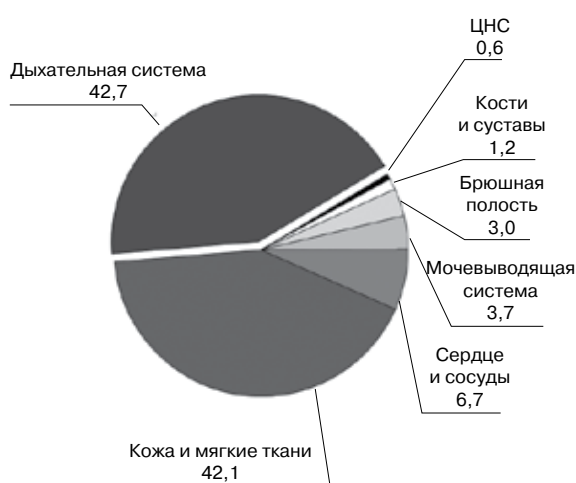


Рис. 1. Распределение нозокомиальных изолятов *Acinetobacter* spp. в зависимости от локализации инфекции (в %).

Таблица 1. Видовой состав выделенных изолятов рода *Acinetobacter*

Вид	Количество (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	237 (94,0)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	3 (1,2)
<i>Acinetobacter genomospecies 13</i>	2 (0,8)
<i>Acinetobacter pittii</i>	9 (3,6)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1 (0,4)

проводились в локальных клинических микробиологических лабораториях центров — участников исследования. Все включенные в исследование изоляты были расценены как нозокомиальные с учетом: 1) их вероятной этиологической значимости в развитии определенной инфекционной патологии и 2) соответствия формальным критериям нозокомиальной инфекции, т.е. инфекции, развившейся у пациента не ранее чем через 48 часов после госпитализации, не находившейся в инкубационном периоде и не явившейся следствием предшествующей госпитализации. Распределение исследованных изолятов в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций представлено на рис. 1. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам проводились в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск).

Видовая идентификация и хранение изолятов.

Все исследованные изоляты были идентифицированы до вида (табл. 1) методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и програм-

многo обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации для *A. baumannii* были использованы рекомендуемые значения «Score» $\geq 2,2$, а для других видов *Acinetobacter* — значения «Score» $\geq 2,1$. Видовую идентификацию изолятов *A. baumannii* дополнительно подтверждали с помощью детекции генов видоспецифических β -лактамаз группы OXA-51 методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR *Acinetobacter*-OXA-FL» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия). До проведения анализа изоляты хранили в заморозке при температуре $-70\text{ }^\circ\text{C}$ в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Определение чувствительности ко всем антибактериальным препаратам, кроме тигециклина, проводили методом последовательных разведений в агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания) [9, 10], а к тигециклину — методом последовательных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания), в соответствии с требованиями *Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам* (EUCAST, www.eucast.org) и стандартов ISO 20776–1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [11, 12]. Категории чувствительности изолятов к антимикробным препаратам определяли на основании пограничных значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК), установленных EUCAST [13] (для большинства препаратов) или *Институтом клинических лабораторных стандартов* (CLSI) [14] для ампициллина/сульбактама (1:2), цефотаксима, цефтазидима и цефепима. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853.

Выявление карбапенемаз. Наличие генов наиболее распространенных у *Acinetobacter* spp. приобретенных карбапенемаз класса D (групп OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 и OXA-143), а также карбапенемаз класса В (*металло- β -лактамаз* — MBL) групп VIM, IMP и NDM определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR *Acinetobacter*-OXA-FL» и «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия). Штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa* из коллекции НИИАХ,

Таблица 2. Чувствительность нозокомиальных изолятов *Acinetobacter* spp. (n=252) к антибактериальным препаратам

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л													% изолятов по категориям ¹				МПК, мг/л	
	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р		МПК ₅₀
Амикацин					0,8	4,8	5,6	2,0	3,6	5,2	16,7	13,9	13,5	34,1	13,1	3,6	83,3	128	≥512
Ампициллин/сульбактам (2:1) ²				1,2	3,6	3,2	6,3	23,4	12,3	18,3	20,2	9,1	2,4		37,7	12,3	50,0	16	128
Гентамицин			2,0	3,2	4,8	4,8	2,4	3,2	6,0	13,5	17,1	43,3			14,7	85,3	128	≥256	
Имипенем				1,6	2,4	2,4	4,8	16,3	10,7	17,5	4,4	42,5			4,0	21,0	75,0	32	≥128
Колистин				20,2	47,6	30,6	1,2	0,4							98,4	1,6	1	2	
Левофлоксацин	0,4	3,6	3,2	0,8		3,6	3,6	22,2	36,1	23,8	2,0	0,8			7,9	3,6	88,5	16	32
Меропенем	1,6	2,0	2,0	6,0	16,3	6,7	15,5	6,7	6,3	3,2	4,0	31,7			32,5	22,2	45,2	8	≥128
Пиперациллин/газобактам (мг/л)					7,1	1,2	0,4	1,2	1,2	3,6	17,5	67,9	7,1		9,9	4,8	85,4	≥256	≥256
Сульбактам ³			0,8	5,6	2,0	6,7	21,8	11,9	18,3	20,2	8,7	3,2	0,4	0,4				16	64
Тигециклин			1,6	7,1	35,7	29,0	14,7	11,9										2	8
Тобрамицин			0,4	3,6	8,7	19,0	3,6	1,2	5,6	15,9	8,3	11,5	22,2		35,3	64,7	32	≥256	
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ⁴																			
Цефепим	1,6	5,2	2,4	2,4	3,6	7,9	10,7	14,7	25,4	5,2	2,4	19,0	2,0		20,6	10,7	68,7	16	128
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ³				1,2	3,6	5,6	14,3	15,1	13,5	32,1	8,3	5,6	0,8		7,2	13,9	78,9	64	≥256
Цефотаксим						1,6	2,4	3,6	0,8						4,0	4,4	91,7	≥256	≥256
Цефтазидим						3,6	3,6	1,2	2,4	6,7	34,9	22,2	25,4		8,4	2,4	89,2	64	≥256
Ципрофлоксацин	2,4	4,8	4,8	0,4	0,4	0,4	0,4	4,0	3,6	7,1	22,6	54,4			7,9	92,1	128	≥128	

Примечание. Здесь и в табл. 3:

¹ Ч — чувствительность, УР — умеренная резистентность, Р — резистентность.

² Указанные значения МПК соответствуют концентрации ампициллина. Активность проявляется за счет сульбактама, эффективные концентрации которого для данной комбинации в 2 раза ниже указанных.

³ Пограничные значения МПК не установлены EUCAST и CLSI.

⁴ Указанные значения МПК соответствуют концентрации триметоприма.

Таблица 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов *A. baumannii*, продуцирующих приобретенные ОХА карбапенемазы (n=111)⁵

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л				
	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Амикацин						2,7	4,5		5,4	9,0	25,2	11,7	9,9	31,5	7,2	5,4	87,4	128	≥512
Ампициллин/сульбактам (2:1) ²							1,8	17,1	19,8	16,2	25,2	16,2	3,6		18,9	19,8	61,2	32	128
Гентамицин		1,8	2,7		2,7	7,2	2,7	4,5	6,3	17,1	55,0				11,7		88,3	≥256	≥256
Имипенем						0,9		0,9		3,6	94,6					0,9	99,1	≥128	≥128
Колистин				7,2	49,5	42,3	0,9								99,1		0,9	1	2
Левофлоксацин						5,4	1,8	19,8	23,4	44,1	4,5	0,9				5,4	94,6	16	32
Меропенем					0,9	0,9		0,9	10,8	6,3	9,0	71,2			1,8	0,9	97,3	≥128	≥128
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)									0,9	1,8	13,5	83,8				2,7%	97,3	≥256	≥256
Сульбактам ³						0,9	14,4	16,2	20,7	26,1	15,3	5,4	0,9					16	64
Тигециклин		1,8	34,2		34,2	22,5	18,9	22,5										2	8
Тобрамицин					9,9	9,9		0,9	3,6	7,2	10,8	17,1	40,5		19,8		80,2	128	≥256
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ⁴			0,9	0,9	1,8	7,2	14,4	19,8	8,1	2,7	3,6	38,7	1,8		10,8	14,4	74,8	16	128
Цефепим							0,9	13,5	16,2	13,5	12,6	43,2		0,9	13,5	85,5	128	≥256	≥256
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ³						1,8	2,7	17,1	17,1	37,8	13,5	9,0	0,9					32	64
Цефотаксим										1,8	98,2						100	≥256	≥256
Цефтазидим								0,9	9,0	40,5	34,2	15,3			0,9	99,1	64	≥256	≥256
Ципрофлоксацин						0,9	6,3	0,9	3,6	17,1	71,2						100,0	≥128	≥128

⁵ Примечание. ¹ Группа ОХА-23 (n=11), группа ОХА-40 (n=90), группа ОХА-58 (n=10).

продуцирующие известные карбапенемазы перечисленных групп, были использованы в качестве положительных контролей.

Результаты исследований

Результаты оценки чувствительности нозокомиальных изолятов *Acinetobacter* spp. представлены в табл. 2.

При использовании критериев CLSI нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к оксиминоцефалоспоридам выявлена у подавляющего большинства исследованных изолятов, в том числе к цефотаксиму у 96,0%, цефтазидиму у 91,6% и цефепиму у 92,8%. Умеренную резистентность и резистентность к ампициллину/сульбактаму проявляли соответственно 12,3 и 50,0% изолятов. При этом значения МПК_{50%} и МПК_{90%} для сульбактама составили 16 и 64 мг/л.

Нечувствительность к карбапенемам: меропенему и имипенему, проявляли соответственно 67,5 и 96,0% изолятов. Гены приобретенных карбапенемаз, в том числе относящихся к группам ОХА-23 ($n=11$), ОХА-40 ($n=90$) и ОХА-58 ($n=10$), выявлены у 111 (46,8%) изолятов *A. baumannii*. У одного изолята *A. pittii* установлено наличие гена, кодирующего MBL NDM-типа. Сравнение полученных данных с результатами предшествующих исследований [3, 6, 15] свидетельствует о стремительном росте частоты устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в РФ (рис. 2).

Крайне высокие показатели устойчивости отмечены также для фторхинолонов (92,1%), ко-тримоксазола (79,4%) и аминогликозидов: гентамицина (85,3%), амикацина (86,9%) и, в меньшей степени, тобрамицина (64,7%). Среди не- β -лактамных антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявлял колистин (1,6% резистентных изолятов). Значения МПК тигециклина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ЕСОFF 1 мг/л) у 55,6% изолятов *Acinetobacter* spp.

В соответствии с международными критериями [16], фенотипом множественной резистентности (MDR) — устойчивости к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям, обладали 236 (93,7%) изолятов, фенотипом экстремальной резистентности (XDR) — устойчивости ко всем препаратам, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов — 219 (86,9%) изолятов, включая подавляющее большинство (108 из 112) продуцентов карбапенемаз, а фенотипом панрезистентности (PDR) — устойчивости ко всем препаратам

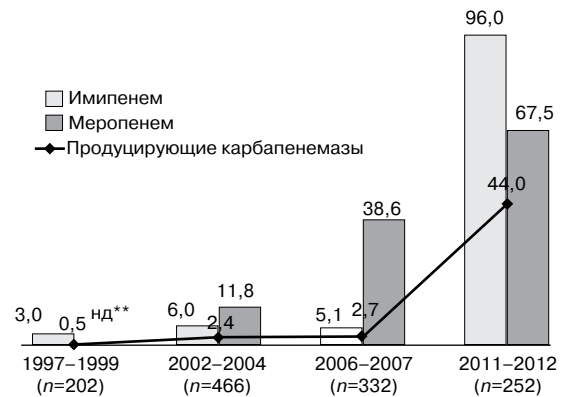


Рис. 2. Динамика устойчивости* к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.

* % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных) изолятов

** НД — нет данных

всех категорий — 3 (1,2%) изолята. XDR изоляты, как правило, сохраняли чувствительность только к полимиксинам ($n=114$). Результаты оценки чувствительности изолятов *A. baumannii*, несущих гены приобретенных ОХА карбапенемаз, представлены в табл. 2. Все, кроме одного, карбапенемазопродуцирующие изоляты проявляли чувствительность к колистину; 21 (18,9%) из них сохраняли также чувствительность к ампициллину/сульбактаму.

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют об увеличении роли *Acinetobacter* spp. в этиологии нозокомиальных инфекций в РФ и одновременно — о резком нарастании устойчивости изолятов *A. baumannii* к большинству антибактериальных препаратов.

Особое внимание обращает на себя факт крайне высокой распространенности устойчивости к карбапенемам, которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения тяжелых инфекций у госпитализированных пациентов: к имипенему (75% резистентных и 21% умеренно резистентных изолятов) и меропенему (45% резистентных и 22% умеренно резистентных изолятов). Рост устойчивости к препаратам данной группы обусловлен, прежде всего, быстрым распространением в различных регионах РФ карбапенемазопродуцирующих штаммов *A. baumannii*, доля которых возросла более чем в 15 раз: с <3% в 2006–2007 гг. до 44% в 2011–2012 гг.

Почти 87% исследованных нозокомиальных изолятов *Acinetobacter* spp. в соответствии с международными критериями были отнесены к катего-

рии XDR, а 45% штаммов проявляли устойчивость ко всем доступным антибактериальным препаратам, кроме полимиксинов (колистина). При этом частота устойчивости к колистину не превышала 2% среди всех изолятов *Acinetobacter* spp. и 1% среди изолятов, продуцирующих карбапенемазы.

Среди других исследованных антибактериальных препаратов наиболее высокую активность

in vitro, в соответствии с показателями МПК₅₀ и МПК₉₀, в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. проявляли тигециклин и сульбактам. Однако возможность использования этих данных для прогнозирования эффективности терапии ограничена в связи с отсутствием критериев EUCAST для определения клинических категорий чувствительности к данным препаратам.

Литература

- Dijkshoorn L, Nemes A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 15(12):939-51.
- Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40(2):105-14.
- Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(2):96-105.
- Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., Туркутюков В.Б., Нехаева Г.И., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(3):243-59.
- Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Туркутюков В.Б., Нехаева Г.И., Бочкарев Д.Н., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(2):96-112.
- Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A., Martinovich A, Savochkina J., Edelstein M., Kozlov R. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial Gram-negative bacteria in Russia over the last decade. *Abstr. C2-1092. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, 2012, Denver, CO, USA.
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41 (1):11-9.
- Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Jul; 15(10):1351-70.
- Wiegand I, Hilpert K, Hancock RE. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc*. 2008; 3(2):163-75.
- Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 48(S1):5-16.
- ISO 20776-1:2006 «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.
- Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 4.0.2014 (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: 2014.
- Martinovich A., Ivanchik N., Kretchikova O., Reshedko G., Riabkova E., Edelstein M., Kozlov R. Ten-years resistance trends of nosocomial *Acinetobacter* spp. in Russia. *Abstr. P 1717. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009. Helsinki, Finland.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3):268-81.