

УДК 579.84.017

## Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности

Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, А.Н. Фаращук, Л.С. Страчунский, исследовательская группа РОСНЕТ\*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Проведено *in vitro* исследование чувствительности штаммов *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 31 лечебно-профилактического учреждения России (в рамках проекта «РЕЗОРТ»), к следующим антибиотикам: пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и полимиксину В (для *P. aeruginosa*).

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *A. baumannii* обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем, устойчивыми к которым были только 2,2, 2,2 и 3,5% штаммов соответственно. Наименьшей

активностью обладали цефоперазон, гентамицин и пиперациллин, нечувствительными к которым были 97,8, 89,1 и 91,7% исследованных штаммов соответственно. Нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму были 74,7% штаммов.

*P. aeruginosa* характеризовалась высокой частотой резистентности ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В, нечувствительными к которому были 5,8% штаммов. Из остальных антибиотиков наибольшая активность отмечена у имипенема, меропенема, пиперациллина/тазобактама и амикацина. Нечувствительными к имипенему и меропенему были 39,0 и 41,4% штаммов соответственно. Резистентными к амикацину и пиперациллину/тазобактаму были 41,6 и 42,4% штаммов соответственно. Нечувствительными к цефтазидиму были 47,9% штаммов *P. aeruginosa*, к остальным

\* Туркутоков В.Б. (Краевая клиническая больница №1, Владивосток); Нехаева Г.И. (Городская клиническая больница № 10 «Электроника», Воронеж); Розанова С.М. (Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург); Борогина Л.Г. (Областная детская клиническая больница, Екатеринбург); Агапова Е.Д. (Областная детская клиническая больница, Иркутск); Марусина Н.Е. (Республиканская детская клиническая больница, Казань); Мултых И.Г. (Городская клиническая больница № 2, Краснодар); Тарабан В.К. (Краевая клиническая больница, Краснодар); Здитовецкий Д.Э. (Клиническая больница скорой медицинской помощи, Красноярск); Сарматова Н.И. (Краевая клиническая больница, Красноярск); Тихонов Ю.Г. (Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва); Поликарпова С.В. (Городская клиническая больница № 15, Москва); Большаков Л.В., Богомолова Н.С. (Государственный научный центр хирургии, Москва); Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. (Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва); Галеева Е.В. (Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва); Круглов А.Н., Вышелеская Н.Д. (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва); Александрова И.А. (НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва); Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю. (НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва); Ильина В.Н. (Областная клиническая больница, Новосибирск); Иванова С.Ф. (Областная клиническая больница, Омск); Скальский С.В. (Омская государственная медицинская академия, Омск); Зубарева Н.А. (Городская клиническая больница №6, Пермь); Суборова Т.Н. (Клиника военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург); Кречикова О.И. (Областная клиническая больница, Смоленск); Шегинин Е.В. (Детская краевая клиническая больница, Ставрополь); Николаева Т.А., Мартыанова Н.М. (Городская клиническая больница №5, Тольятти); Гудкова Л.В. (Областная клиническая больница, Томск); Ортенберг Э.А., Ушакова М.А. (Городская клиническая больница № 2, Тюмень); Хасанова С.Г. (Городская клиническая больница № 21, Уфа); Габбасова Л.А., Колесник Т.И. (Городская клиническая больница № 6, Челябинск); Торопова И.А. (Республиканская больница, центр ЭМП, Якутск); Палютин Ш.Х., Монахова С.И. (Медсанчасть нефтеперерабатывающего завода, Ярославль).

цефалоспорином устойчивыми были от 58,6 до 72,6% штаммов. Фторхинолоны обладали низкой *in vitro* активностью при нечувствительности > 65% штаммов *P. aeruginosa*.

**Ключевые слова:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность.

## Non-Fermenting Gram-Negative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs: Antimicrobial Resistance Problems

G.K. Reshedko, E.L. Ryabkova, A.N. Farashchuk, L.S. Stratchounski, and ROSNET study group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

*In vitro* susceptibility study strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with nosocomial infections in 31 Russian ICUs was performed (in the framework of «RESORT» survey). The following antibiotics were tested: amikacin, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, piperacillin, piperacillin/tazobactam, and polymyxin B (for *P. aeruginosa*). The most active against tested *A. baumannii* isolates were cefoperazone/sulbactam, imipenem and meropenem. Rates of non-susceptibility to these antimicrobial agents were 2.2%, 2.2% and 3.5%, respectively. The following antibiotics were the least active: cefoperazone, gentamicin and piperacillin; 97.8%, 89.1% and 91.7% of tested *A. baumannii* isolates were non-susceptible, respectively.

In this study 74.7%, *A. baumannii* were non-susceptible to piperacillin/tazobactam.

*P. aeruginosa* were highly resistant to all antibiotics tested, except polymyxin B (5.8% non-susceptible isolates). Among the other antibiotics imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam and amikacin were the most active. There were 39.0% and 41.4% non-susceptible isolates to imipenem and meropenem, respectively. Resistance rates to amikacin and piperacillin/tazobactam were 41.6% and 42.4%, respectively. Resistance rate to ceftazidime was 47.9%. Resistance to the other cephalosporins varied from 58.6% to 72.6%. Fluoroquinolones exhibited low *in vitro* activity against *P. aeruginosa* with more than 65% of non-susceptible isolates.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infections, antimicrobial resistance.

### Введение

Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций проводится эмпирически и должна основываться на локальных данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей. В настоящее время у пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), увеличивается доля неферментирующих грамотрицательных аэробных бактерий как возбудителей инфекций. Если до недавнего времени из этой группы микроорганизмов встречалась только *Pseudomonas aeruginosa*, то в последние годы более широкое распространение получили *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и др. Эти микроорганизмы, как правило, обладают низкой чувствительностью к различным классам антибактериальных препаратов, а также способностью приобретать резистентность в процессе лечения, что представляет существенные проблемы при проведении антибактериальной терапии.

По данным ранее проведенных исследований в ОРИТ России, было показано, что *Acinetobacter* spp.

и *P. aeruginosa* являются основными возбудителями нозокомиальных инфекций из группы неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. На основании этих данных особое значение приобретает изучение антибиотикорезистентности к наиболее часто применяемым препаратам именно этих микроорганизмов, что и явилось целью настоящего исследования.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие следующие учреждения: Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко (Москва), Научный центр хирургии (Москва), НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Москва), Городская клиническая больница № 15 (Москва), Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва), Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва), Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва), Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва); Клиника

военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург); Областная клиническая больница (Смоленск); Городская клиническая больница № 40, Областная детская клиническая больница (Екатеринбург); Краевая клиническая больница, Городская клиническая больница № 2 (Краснодар); Детская краевая клиническая больница (Ставрополь); Республиканская детская клиническая больница (Казань); Областная клиническая больница (Омск); Городская клиническая больница № 21 (Уфа); Областная клиническая больница (Новосибирск); Областная клиническая больница (Томск); Клиническая больница скорой медицинской помощи, Краевая клиническая больница (Красноярск); Краевая клиническая больница № 1 (Владивосток); Городская клиническая больница № 10 «Электроника» (Воронеж); Областная детская клиническая больница (Иркутск); Городская клиническая больница № 6 (Пермь); Городская клиническая больница № 6 (Челябинск); Медсанчасть нефтеперерабатывающего завода (Ярославль); Городская клиническая больница № 5 (Тольятти); Республиканская больница, центр ЭМП (Якутск).

Данное исследование проводилось в рамках проекта «РЕЗОРТ». В исследование были включены штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенные от пациентов, находившихся на стационарном лечении в ОРИТ, с клинически и лабораторно подтвержденными инфекциями, развившимися не ранее чем через 48 ч от момента госпитализации. Были исключены штаммы бактерий, повторно выделенные от одного пациента. Всего исследовано 459 нозокомиальных штаммов *A. baumannii* и 1053 нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* из различных видов клинического материала (моча, кровь, мокрота, плевральная жидкость, абсцесс, раневое отделяемое, отделяемое из дренажа, перитонеальная жидкость, желчь, кости и суставы, кожа и мягкие ткани, ликвор, лаважная жидкость и др.).

Идентификацию штаммов проводили с помощью рутинных, принятых в лаборатории, методов.

Все штаммы были доставлены в лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», где проводилась реидентификация 100% штаммов микроорганизмов.

Исследование чувствительности *A. baumannii* и *P. aeruginosa* проводили методом разведения в агаре Мюллера–Хинтон (bioMérieux, Франция) субстанций антибиотиков с известной активностью. Были определены значения МПК пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, цефоперазона, цефопера-

Таблица 1. Допустимые диапазоны МПК антибиотиков для контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 [1]

Антибиотик	МПК, мг/л
Амикацин	1–4
Цефепим	1–8
Цефоперазон	2–8
Цефтазидим	1–4
Ципрофлоксацин	0,25–1
Гентамицин	0,5–2
Имипенем	1–4
Левифлоксацин	0,5–4
Меропенем	0,25–1
Пиперациллин	1–8
Пиперациллин/тазобактам	1/4–8/4

Таблица 2. Допустимые диапазоны МПК антибиотиков для контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 35218\* [1]

Антибиотик	МПК, мг/л
Амикацин	0,5–4
Цефепим	0,016–0,12
Цефоперазон	0,12–0,5
Цефтазидим	0,06–0,5
Ципрофлоксацин	0,004–0,016
Гентамицин	0,25–1
Имипенем	0,06–0,25
Левифлоксацин	0,008–0,06
Меропенем	0,008–0,06
Пиперациллин	1–4
Пиперациллин/тазобактам	1/4–4/4 (0,5/4–2/4*)

зона/сульбактама, цефтазидима, цефепима, имипенема, меропенема, ципрофлоксацина, левифлоксацина, гентамицина, амикацина и полимиксина В.

Тестирование проводили в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) [1]. Для тестирования использовали бактериальную суспензию, соответствующую мутности 0,5 по стандарту МакФарланда. Инкубацию проводили при температуре 35 °С в течение 16–18 часов.

Внутренний контроль качества определения чувствительности проводили параллельно с тестированием исследуемых микроорганизмов с помощью референтных штаммов *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218.

Таблица 3. Рекомендуемые пограничные концентрации для интерпретации результатов определения чувствительности неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов [1]

Антибиотик	МПК, мг/л		
	Ч	УР	Р
Амикацин	≤16	32	≥64
Гентамицин	≤4	8	≥16
Имипенем	≤4	8	≥16
Левифлоксацин	≤2	4	≥8
Меропенем	≤4	8	≥16
Пиперациллин	≤16	32–64	≥128
Пиперациллин (для <i>P. aeruginosa</i> )	≤64	–	≥128
Пиперациллин/тазобактам	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4
Пиперациллин/тазобактам (для <i>P. aeruginosa</i> )	≤64/4	–	≥128/4
Полимиксин В (для <i>P. aeruginosa</i> ) [2]	≤2	–	>2
Цефепим	≤8	16	≥32
Цефоперазон	≤16	32	≥64
Цефтазидим	≤8	16	≥32
Ципрофлоксацин	≤1	2	≥4

Допустимые диапазоны значений МПК исследуемых антибиотиков для контрольных штаммов представлены в табл. 1, 2 [1].

Для интерпретации результатов определения чувствительности *A. baumannii* и *P. aeruginosa* были использованы критерии NCCLS, представленные в табл. 3 [1]. Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии цефоперазона. Результаты определения чувствительности *P. aeruginosa* к полимиксину В интерпретировали согласно критериям SFM, 2003 [2].

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (версия 7.0 для Windows 2000) и компьютерной программы M-Lab (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск).

При характеристике микроорганизмов использовались общепринятые категории: *чувствительные* (Ч), *умеренно резистентные* (УР) и *резистентные* (Р). Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использованы термины «нечувствительные» или «устойчивые» штаммы, объединяющие умереннорезистентные и резистентные микроорганизмы. Этот показатель используется в исследованиях по антибиотикорезистентности, проводимых, например, Европейской системой по надзору за антибиотикорезистентностью (EARSS) [3].

### Результаты исследования

Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных штаммов *A. baumannii* представлены в табл. 4.

Данные о частотном распределении значений МПК исследованных антибиотиков представлены на рис. 1–12, по перекрестной и ассоциированной устойчивости – в табл. 5.

Из представленных данных видно, что наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *A. baumannii* обладали цефоперазон/сульбактаму, имипенем и меропенем. Наименьшая частота резистентности была выявлена к цефоперазону/сульбактаму и имипенему. К цефоперазону/сульбактаму нечувствительными были 10 (2,2%) штаммов *A. baumannii*, причем 7 (1,5%) обладали умеренной резистентностью, а 3 (0,7%) были резистентны. К имипенему нечувствительными были 10 (2,2%) штаммов *A. baumannii*, и только 1 (0,2%) обладал умеренной резистентностью, а 9 (2%) были резистентны. К меропенему количество нечувствительных *A. baumannii* составило 16 (3,5%) штаммов, из них умеренной резистентностью обладали 6 (1,3%) и резистентными были 10 (2,2%) штаммов.

Пиперациллин и пиперациллин/тазобактам обладали низкой активностью в отношении штаммов *A. baumannii*. К пиперациллину нечувствительными были 91,7% исследованных штаммов, причем 86,7% из них были резистентными и 5% – умеренно резистентными. К пиперациллину/тазобакта-

Таблица 4. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii*, выделенных в ОРИТ России (n=459)

Антибиотики	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	34,4	4,4	61,2	128	256	0,5–512
Гентамицин	10,9	4,8	84,3	128	256	1–256
Имипенем	97,8	0,2	2,0	1	2	0,125–32
Левифлоксацин	37,7	10,5	51,8	8	16	0,06–32
Меропенем	96,5	1,3	2,2	1	4	0,125–32
Пиперациллин	8,3	5,0	86,7	256	256	4–256
Пиперациллин/тазобактам	25,3	33,1	41,6	64	256	1–256
Цефепим	36,1	42,5	21,4	16	32	1–256
Цефоперазон	2,2	4,8	93,0	256	256	4–256
Цефоперазон/сульбактам	97,8	1,5	0,7	4	16	0,25–256
Цефтазидим	23,7	22,2	54,1	32	64	0,5–256
Ципрофлоксацин	26,1	0,9	73,0	64	128	0,06–128

му нечувствительными были 74,7% исследованных штаммов, из которых резистентными и умеренно резистентными были, соответственно, 41,6 и 33,1% штаммов.

Из исследованных цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим, к которому нечувствительными были 63,9% ацинетобактеров. На втором месте по активности *in vitro* был цефтазидим (76,3% нечувствительных микроорганизмов). Из них большинство (54,1%) были резистентны к данному антибиотику. Цефоперазон обладал крайне низкой активностью в отношении нозокомиальных *Acinetobacter* spp. (нечувствительные штаммы составили 97,8%).

Левифлоксацин проявлял несколько более

высокую активность по сравнению с ципрофлоксацином: 62,3 и 73,9% нечувствительных штаммов соответственно, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – 8 и 16 мг/л и 64 и 128 мг/л соответственно.

Амикацин был более активен в сравнении с гентамицином: нечувствительными к амикацину были 65,6%, к гентамицину – 89,1% штаммов.

Большинство исследованных штаммов *A. baumannii* обладали полирезистентностью к антибиотикам (332 из 450 резистентных штаммов). Наиболее частым фенотипом была резистентность одновременно к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину и левифлоксацину, которая была выявлена

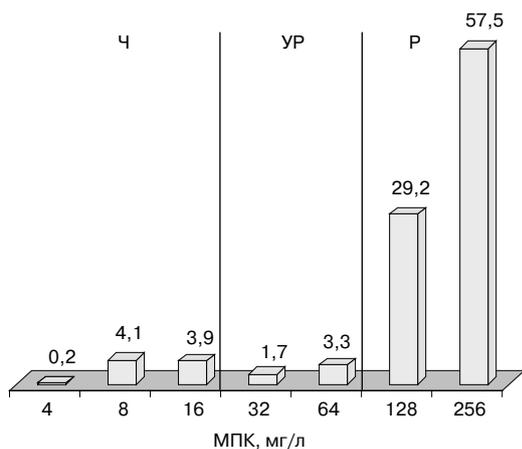


Рис. 1. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК пиперациллина, %

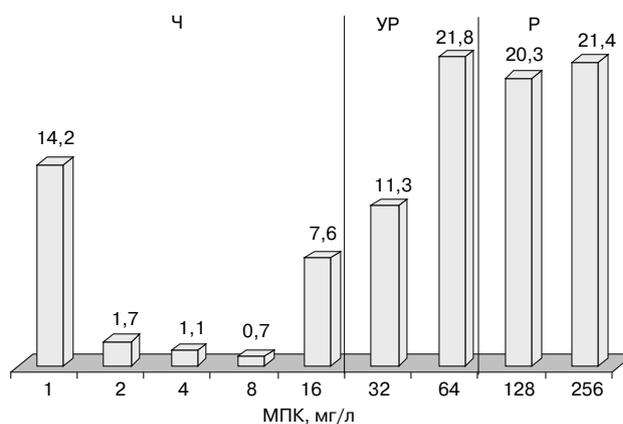


Рис. 2. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК пиперациллина/тазобактама, %

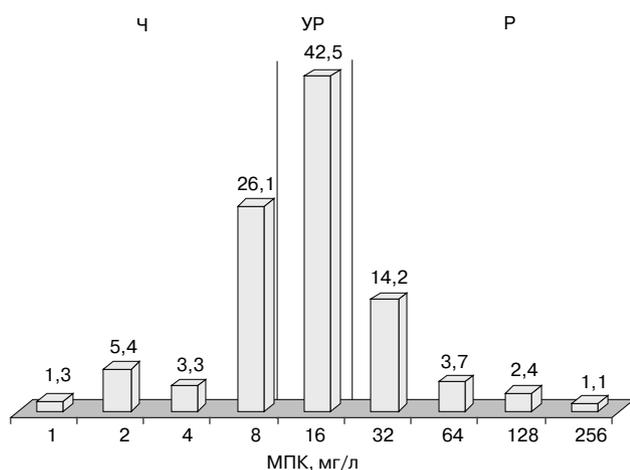


Рис. 3. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК цефтазидима, %

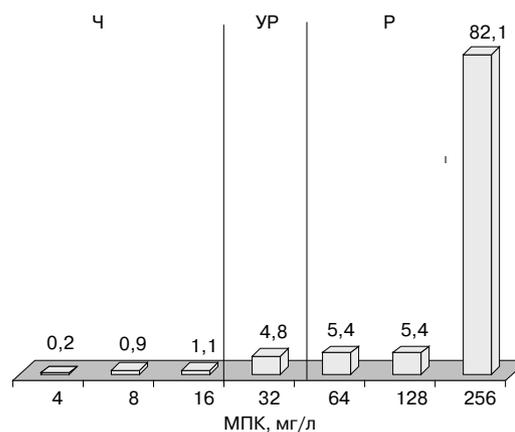


Рис. 4. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК цефоперазона, %

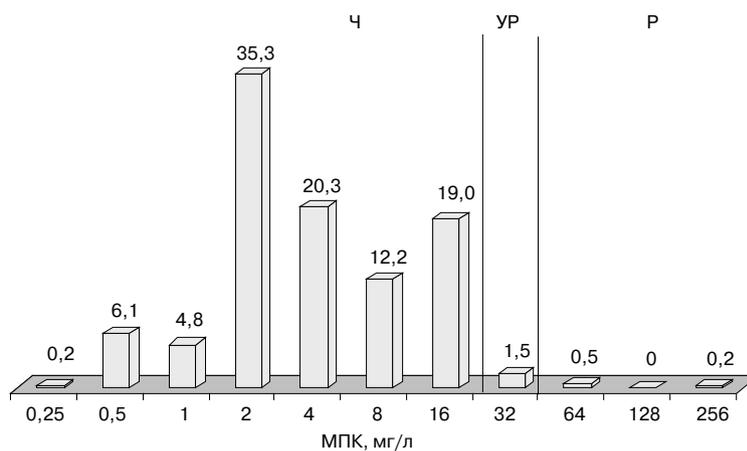


Рис. 5. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК цефоперазона/сульбактама, %

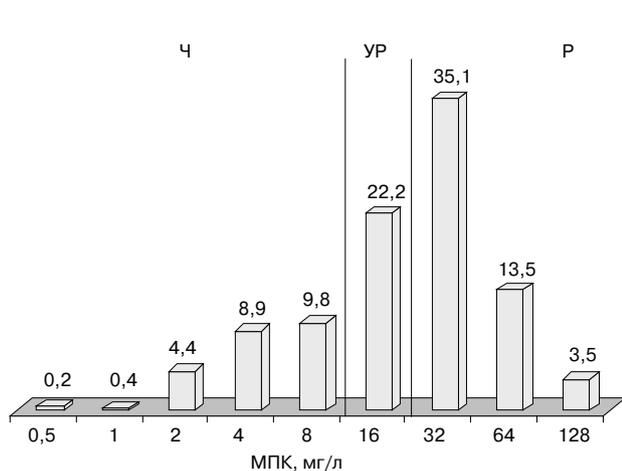


Рис. 6. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК цефтазидима, %

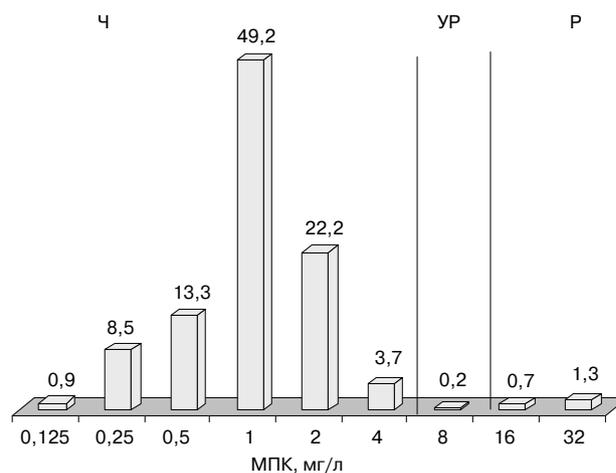


Рис. 7. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК имипенема, %

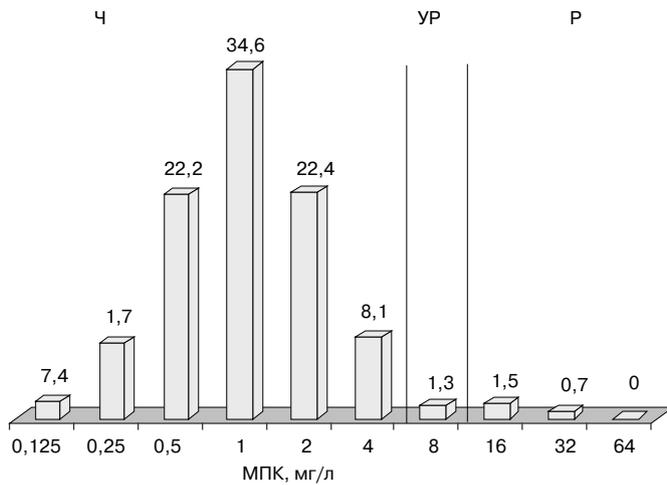


Рис. 8. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК меропенема, %

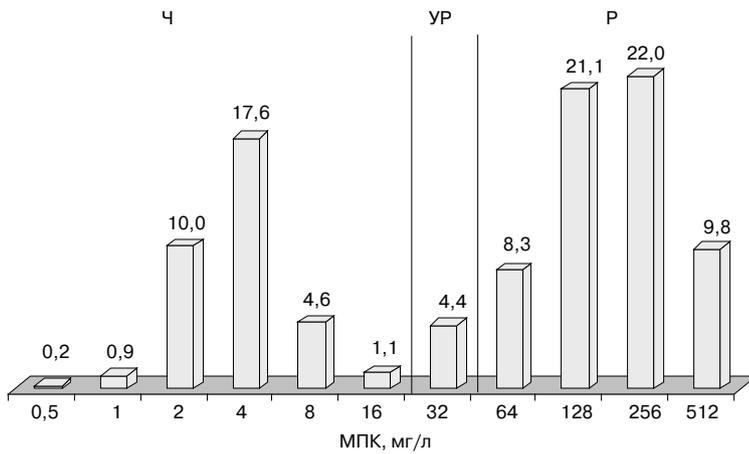


Рис. 9. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК амикацина, %

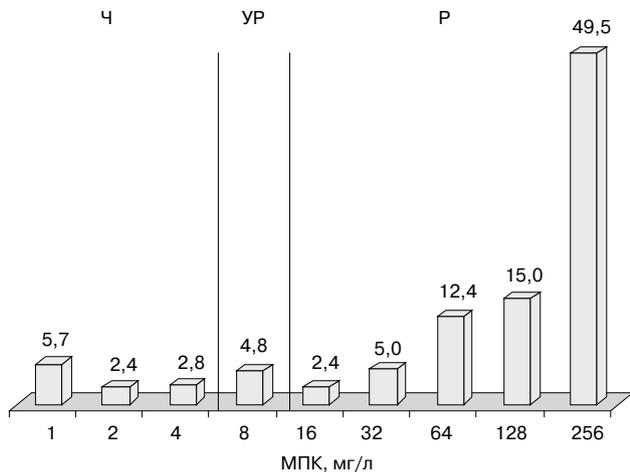


Рис. 10. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК гентамицина, %

у 28,4% (128 из 332) штаммов *A. baumannii*. Нечувствительность к 8 антибиотикам – пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону, цефтазидиму, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину и левофлоксацину была определена у 10,7% исследованных штаммов (36 из 332).

Таким образом, клинически значимой активностью против штаммов *A. baumannii* обладали только три из всех бета-лактамных антибиотиков: цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем.

Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных штаммов *P. aeruginosa* представлены в табл. 6.

Данные о частотном распределении значений МПК исследованных антибиотиков представлены на рис. 13–25, по перекрестной и ассоциированной устойчивости – в табл. 7.

Штаммы *P. aeruginosa* отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из бета-лактамных антибиотиков наибольшей активностью обладали меропенем и имипенем, тем не менее нечувствительными к ним были 41,4 и 39,0% штаммов соответственно. Причем резистентными к имипенему и меропенему были 29,0 и 27% соответственно. Штаммы с промежуточной резистентностью к имипенему составили 10%, к меропенему – 14,4%.

Интересно отметить, что из 411 имипенеморезистентных штаммов нечувствительными к меропенему были 81,3% *P. aeruginosa*, в то время как из 436 меропенеморезистентных *P. aeruginosa* нечувствительными к имипенему являлись 76,6% штаммов.

Антисинегнойные пенициллины и цефалоспорины характеризовались низкой активностью в отношении *P. aeruginosa*. Так, резистентными к пиперациллину были 52,9% *P. aeruginosa*, к пиперациллину/тазобактаму – 42,4% штаммов. Из цефалоспоринов наибольшей активностью характеризовался цефтазидим, нечувствительными к которому были 47,9% штаммов *P. aeruginosa*. К остальным цефалоспорином нечувствительными были от 59% до 73% исследованных штаммов.

Из аминогликозидов наибольшей активностью характеризовался амикацин,

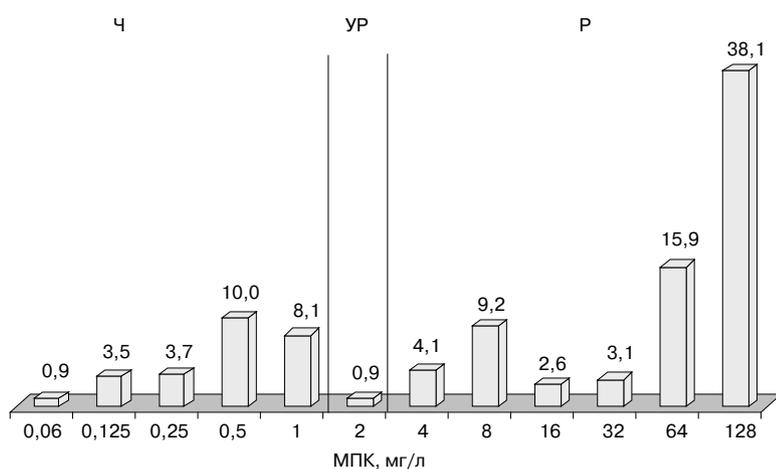


Рис. 11. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК ципрофлоксацина, %

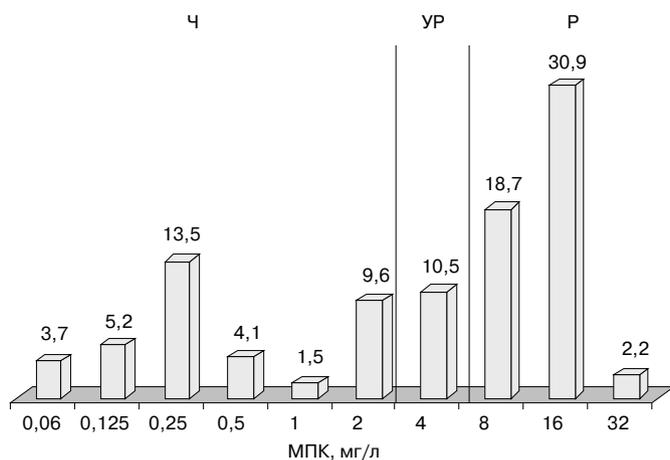


Рис. 12. Распределение *A. baumannii* по значениям МПК левофлоксацина, %

нечувствительными к нему были 41,6% штаммов (5,7% умеренно резистентных, 35,9% резистентных), тогда как к гентамицину нечувствительными являлись 74,7% (7,3% – умеренно резистентных, 67,4% – резистентных). Необходимо также отметить, что почти для 60% исследованных штаммов значение МПК гентамицина составило 256 мг/л. При анализе данных по перекрестной устойчивости к аминогликозидам было получено, что из 787 штаммов *P. aeruginosa*, нечувствительных к гентамицину, только половина характеризовалась резистентностью к амикацину, в то время как почти все амикациноустойчивые штаммы синегнойной палочки были нечувствительны к гентамицину.

Фторхинолоны также характеризовались невысокой активностью: 66,3% синегнойных палочек были нечувствительны к левофлоксацину, 65,0% – к ципрофлоксацину, причем почти 100% штам-

мов имели перекрестную резистентность к этим антибиотикам.

Необходимо отметить, что 73,1% (662 из 905) штаммов *P. aeruginosa* обладали полирезистентностью (нечувствительностью к 3 и более классам антибиотиков). Нечувствительными ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В, были 7,8% (71 из 905) *P. aeruginosa*. Резистентность к цефтазидиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефепиму, имипенему, меропенему, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину и левофлоксацину отмечена у 5,2% (47 из 905) штаммов.

Из всех исследованных антибиотиков наибольшей активностью обладал полимиксин В, резистентность к которому составила 5,8%.

Выявлены существенные различия в частоте резистентности к антибиотикам между ОРИТ стационаров России. Так, устойчивость к имипенему варьировала от 0% в ГКБ № 15 (Москва) до 100% в Клинике военно-полевой хирургии ВМА (Санкт-Петербург). К меропенему нечувствительными были от 0% в ККБ (Красноярск) до 100% в Клинике военно-полевой хирургии ВМА (Санкт-Петербург). Причем, в ряде клиник отмечены существенные различия в частоте резистентности синегнойной палочки к имипенему и меропенему. Так, в ГКБ № 21 (Уфа) нечувствительными к имипенему были 6,3% *P. aeruginosa*, в то время как к меропенему – 36,5% штаммов. В ГКБ № 6 (Челябинск) наблюдалось подобное соотношение в частоте резистентности к имипенему и меропенему – 7,5 и 30% соответственно. В ГКБ № 5 (Тольятти), напротив, нечувствительными к меропенему были только 3,8% штаммов синегнойной палочки, а к имипенему – 15,4%. К амикацину частота нечувствительных штаммов также значительно различалась между ОРИТ. Так, в ККБ № 1 (Владивосток) устойчивость к амикацину составила 5,9%, в то время как в Клинике военно-полевой хирургии ВМА (Санкт-Петербург) – 100%. Частота нечувствительности к цефтазидиму варьировала от 3,3% в ГКБ № 6 (Пермь) до 90,9% в ОКБ (Омск). Также наблюдались и значительные различия в частоте устойчивости к пиперациллину/тазобактаму: от 4,3% в ОДКБ (Екатеринбург) до 75% в Клинике военно-полевой хирургии ВМА (Санкт-Петербург).

Таблица 5. Перекрестная и ассоциированная устойчивость нозокомиальных штаммов *A. baumannii*

Антибиотик	НЧ, n	НЧ, %*	Амикацин	Гентамицин	Имипенем	Левифлоксацин	Меропенем	Пиперациллин	Пипсациллин/тазобактам	Цефепим	Цефоперазон	Цефоперазон/сульбактам	Цефтазидим	Ципрофлоксацин
Амикацин	301	65,6	100,0	96,7	3,0	76,7	4,3	98,3	81,7	71,8	99,7	3,0	84,1	86,0
Гентамицин	409	89,1	71,1	100,0	2,4	67,5	3,9	99,0	80,7	69,4	100,0	2,0	82,4	80,4
Имипенем	10	2,2	90,0	100,0	100,0	90,0	100,0	100,0	100,0	80,0	100,0	20,0	40,0	100,0
Левифлоксацин	286	62,3	80,8	96,5	3,1	100,0	4,5	99,7	84,3	69,6	100,0	2,4	84,3	100,0
Меропенем	16	3,5	81,3	100,0	62,5	81,3	100,0	100,0	100,0	75,0	100,0	25,0	37,5	93,8
Пиперациллин	421	91,7	70,3	96,2	2,4	67,7	3,8	100,0	81,5	68,9	100,0	2,4	82,9	79,6
Пиперациллин/тазобактам	343	74,7	71,7	96,2	2,9	70,3	4,7	100,0	100,0	74,3	100,0	2,9	88,9	80,8
Цефепим	293	63,8	73,7	96,9	2,7	67,9	4,1	99,0	87,0	100,0	100,0	3,4	88,7	79,9
Цефоперазон	449	97,8	66,8	91,1	2,2	63,7	3,6	93,8	76,4	65,3	100,0	2,2	78,0	75,5
Цефоперазон/сульбактам	10	2,2	90,0	80,0	20,0	70,0	40,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	80,0	80,0
Цефтазидим	350	76,3	72,3	96,3	1,1	68,9	1,7	99,7	87,1	74,3	100,0	2,3	100,0	79,7
Ципрофлоксацин	339	73,9	76,4	97,1	2,9	84,4	4,4	98,8	81,7	69,0	100,0	2,4	82,3	100,0

Примечание: НЧ – нечувствительные; \* – здесь и в табл. 7 – от общего количества штаммов

Таблица 6. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ОРИТ России (n=1053)

Антибиотик	МПК <sub>50</sub> /МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	Нечувствительность (P+УР), %
Гентамицин	256/256	0,25–256	74,7
Цефоперазон	128/256	1–256	72,6
Левифлоксацин	16/64	0,25–128	66,3
Ципрофлоксацин	16/64	0,06–128	65,1
Цефоперазон/сульбактам	32/64	0,5–256	60,7
Цефепим	16/32	1–256	58,6
Пиперациллин	128/256	1–256	52,9
Цефтазидим	8/64	0,5–256	47,9
Пиперациллин/тазобактам	64/256	1–256	42,4
Амикацин	16/256	0,5–512	41,6
Меропенем	4/32	0,06–128	41,4
Имипенем	4/32	0,5–128	39,0
Полимиксин В	1/2	0,125–16	5,8

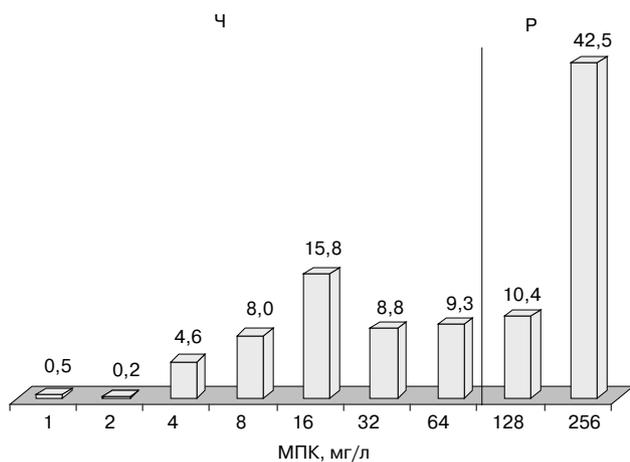


Рис. 13. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК пиперациллина, %

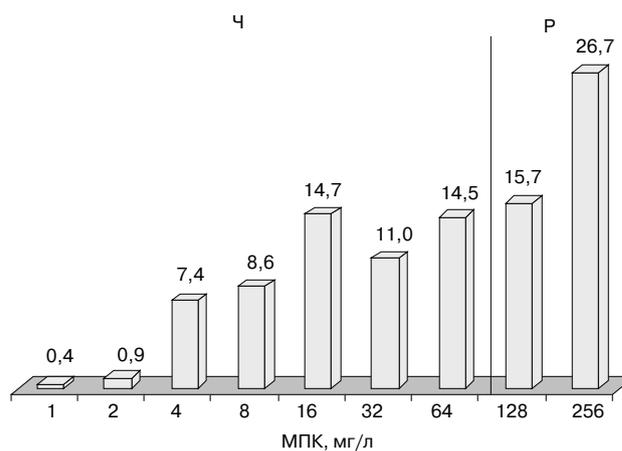


Рис. 14. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК пиперациллина/тазобактама, %

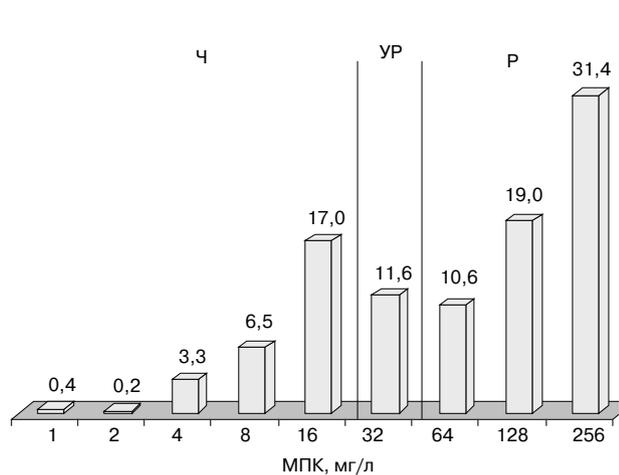


Рис. 15. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК цефоперазона, %

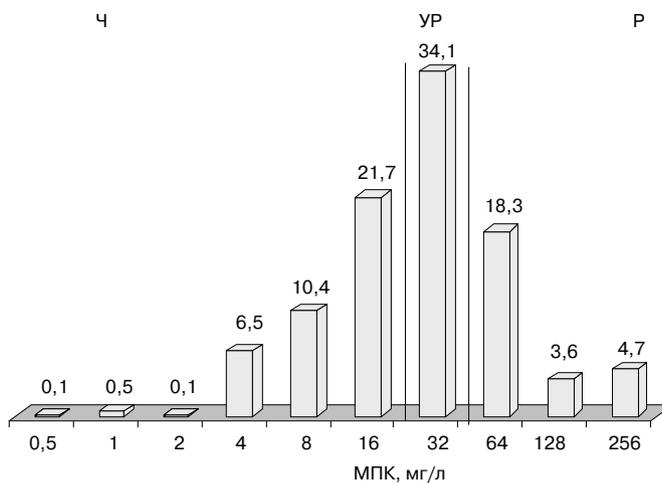


Рис. 16. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК цефоперазона/сульбактама, %

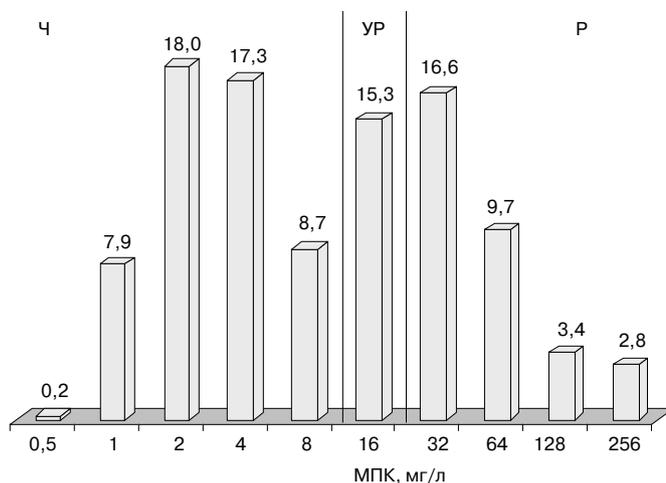


Рис. 17. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК цефтазидима, %

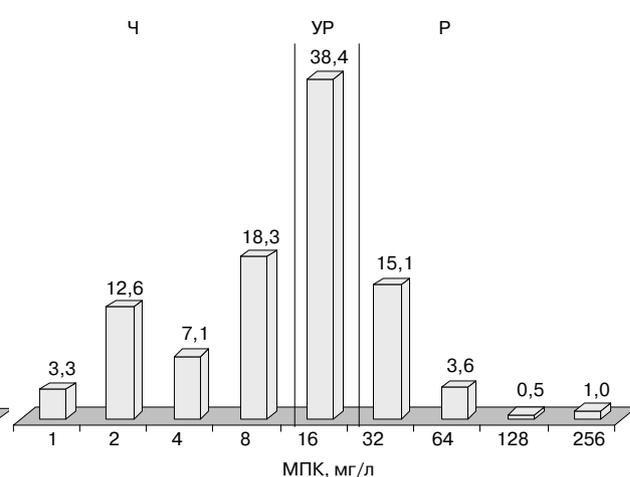


Рис. 18. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК цефепима, %

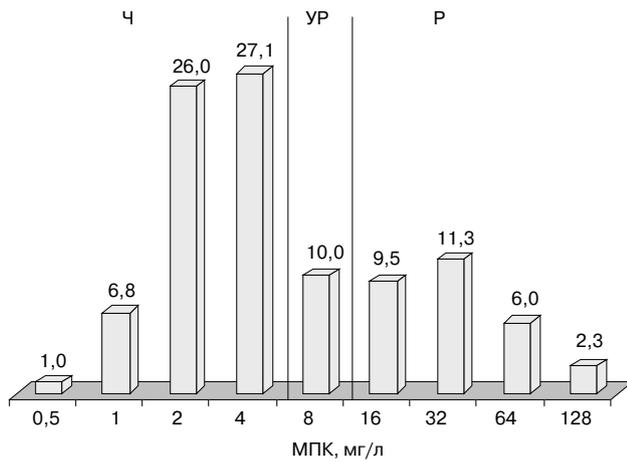


Рис. 19. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК имипенема, %

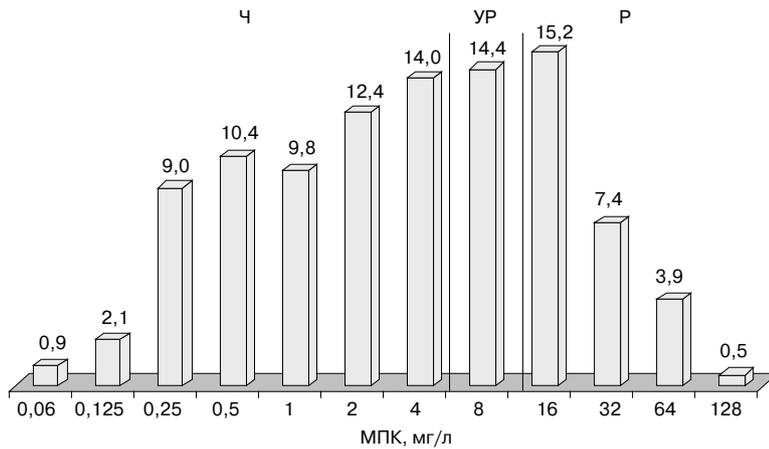


Рис. 20. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК меропенема, %

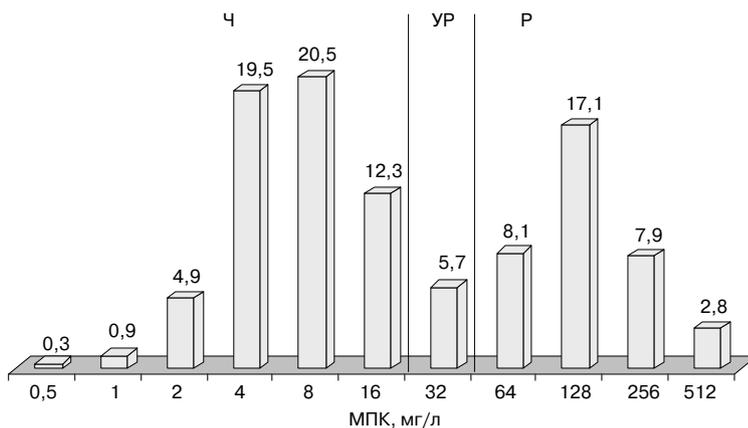


Рис. 21. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК амикацина, %

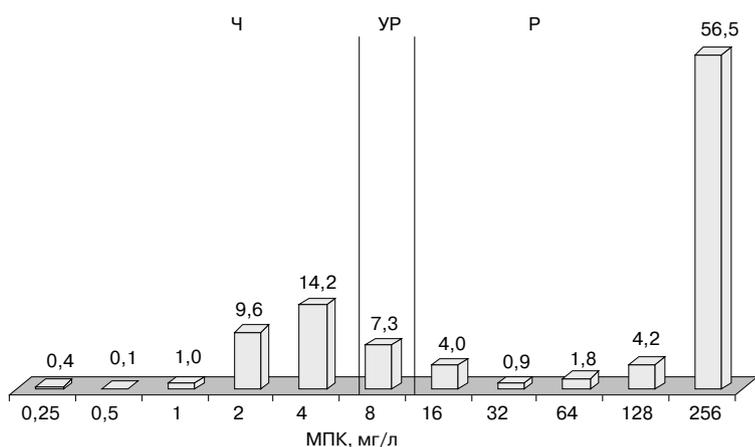
### Обсуждение результатов

*A. baumannii*. Результаты настоящего исследования показали, что ацинетобактеры обладали резистентностью к большинству бета-лактамов, включая пенициллины и цефалоспорины. Основным механизмом резистентности к этому классу препаратов у *Acinetobacter* spp. является продукция хромосомных и/или плазмидных  $\beta$ -лактамаз [4, 5], менее часто встречаются нарушение проницаемости наружной мембраны и изменения пенициллинсвязывающих белков [6–9].

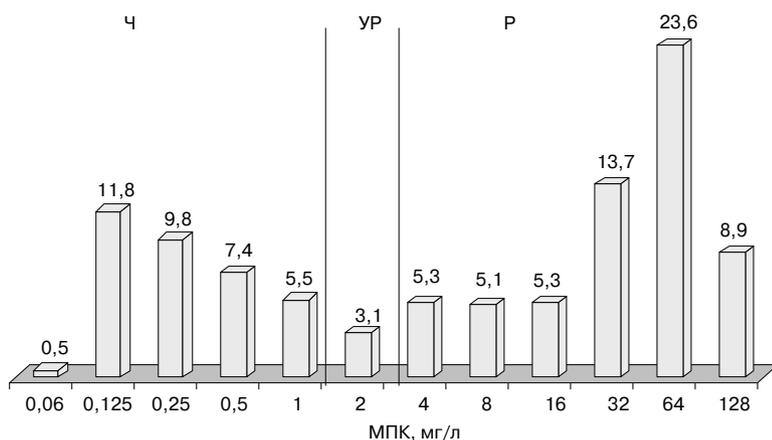
Наибольшей активностью в отношении нозокомиальных штаммов *A. baumannii* обладали карбапенемы и цефоперазон/сульбактам. Так, по результатам проведенного исследования, имипенем и меропенем имели высокую активность в отношении *A. baumannii*, нечувствительными были только 2,2 и 3,5% штаммов соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами европейских исследований. Так, по данным исследования MYSTIC, проведенного в 37 европейских клиниках в 1997–2000 гг., чувствительность к имипенему сохраняли 93–100% штаммов, за исключением Италии (78%), Турции (62%) и Великобритании (78%). Чувствительность к меропенему в целом сохраняли 97–100% штаммов, за исключением Италии (70%), Турции (66%), Великобритании (77%) [10].

К цефоперазону/сульбактаму нечувствительными были 2,2% штаммов *A. baumannii*. Высокая активность цефоперазона/сульбактама в отношении нозокомиальных ацинетобактеров отмечена и в других работах. Так, по данным исследования, проведенного в Бразилии, нечувствительными к цефоперазону/сульбактаму были 0,7% [11], в Японии – 0,5–0,8% штаммов *Acinetobacter* spp. [12, 13]. Более высокая резистентность *Acinetobacter* spp. к цефоперазону/сульбактаму отмечена в клиниках Китая (25–31% штаммов), Турции (26,2%) и Южной Америки (16,7%) [14–17].

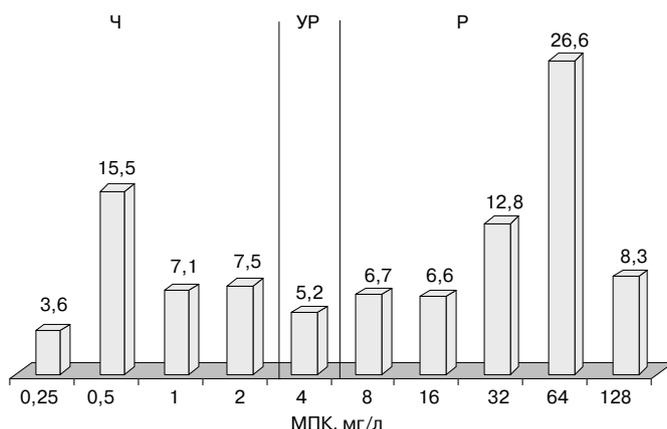
Как показало данное исследование, цефалоспорины III и IV поколений



**Рис. 22.** Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК гентамицина, %



**Рис. 23.** Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК ципрофлоксацина, %



**Рис. 24.** Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК левофлоксацина, %

обладали невысокой активностью против нозокомиальных *A. baumannii*. Так, нечувствительными к цефтазидиму и цефепиму были 76,3 и 63,9% штаммов соответственно. Подобная невысокая активность цефтазидима наблюдается в странах Европы и Южной Америки. Нечувствительными к цефтазидиму были 67,6 и 72,1% штаммов соответственно [18]. В США отмечена более высокая активность цефалоспоринов: нечувствительными к цефтазидиму были 44,9% штаммов *A. baumannii*, к цефепиму – 46,8% [6]. По данным проекта MYSTIC, в США и Канаде устойчивыми к цефтазидиму были 36,4% штаммов *Acinetobacter* spp. [18].

Согласно данным настоящего исследования аминогликозиды отличались низкой активностью в отношении *A. baumannii*: к гентамицину нечувствительными были 89,1% штаммов, к амикацину – 65,6%. Важно отметить, что частота резистентности штаммов *A. baumannii* к аминогликозидам в российских стационарах была значительно выше по сравнению со странами Европы и Америки. Так, по результатам исследования SENTRY за 1997–1998 гг. в европейских странах нечувствительными к гентамицину и амикацину были 56,6 и 41,9% штаммов ацинетобактеров соответственно [19]. По данным SENTRY за 1997–2001 гг. по основным регионам мира (Азиатско-Тихоокеанский регион, Европа, Южная Америка, США и Канада), нечувствительными к гентамицину были 52% штаммов, к амикацину – 40% [20]. По данным системы TSN за 1998–2001 гг., в США нечувствительными к гентамицину были 47% *A. baumannii*, к амикацину – 18,4% [6]. По результатам проекта MYSTIC за 2002–2004 гг., нечувствительными к гентамицину в Европе были 52,4% штаммов, в США и Канаде – 36,9%, в Южной Америке – 52% штаммов [18].

Основным механизмом резистентности к аминогликозидам у ацинетобактеров является модификация молекулы аминогликозид-модифицирующими ферментами (АМФ). У клинических штаммов ацинетобактеров описаны все три типа АМФ (ацетилтрансферазы,

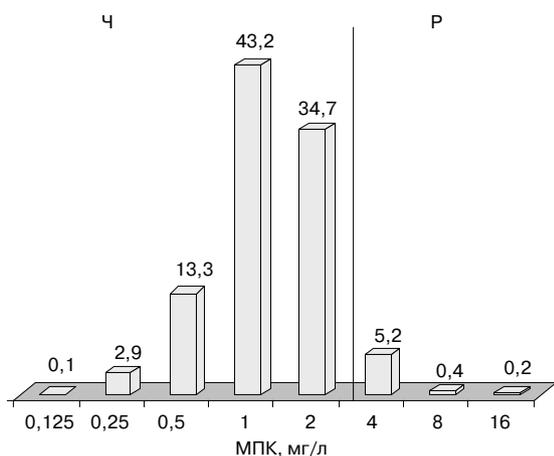


Рис. 25. Распределение *P. aeruginosa* по значениям МПК полимиксина В, %

аденилтрансферазы и фосфотрансферазы) [21, 22]. Однако отмечаются географические различия в распространенности тех или иных ферментов. Так, в России распространены AAC(6')-I, AAC(3)-V и APH(3')-VI [23].

Согласно результатам данного исследования, фторхинолоны также обладали низкой активностью против штаммов *A. baumannii*. Так, нечувствительными к цiproфлоксацину и левофлоксацину были 73,9 и 62,3% штаммов соответственно. В отличие от российских данных, в Европе и США отмечена несколько более высокая активность фторхинолонов в отношении ацинетобактеров. По данным исследования SENTRY в 1997–1998 гг., в 20 европейских клиниках к цiproфлоксацину нечувствительными были 54,8% штаммов, к левофлоксацину – 52,7% [24]. В США к цiproфлоксацину нечувствительными были 50,8% *A. baumannii*, к левофлоксацину – 44,9% штаммов [6]. В то же время, результаты проекта MYSTIC за 2002–2004 гг. показали, что нечувствительными к цiproфлоксацину в Европе были 66% штаммов, в Южной Америке – 64,6%, тогда как в США и Канаде частота резистентности к цiproфлоксацину была ниже и составила 35,4% [18].

Резистентность *A. baumannii* к фторхинолонам обусловлена изменениями в структуре ДНК-гиразы и топоизомеразы IV в связи с мутациями в генах *gyrA* и *parC*, соответственно, что приводит к снижению аффинности антибиотика к комплексу фермент – ДНК [25–28].

Второй механизм резистентности включает мутации хромосомно-кодируемых систем проникновения и активного выведения антибиотика. Эти мутации приводят или к снижению продукции специфического белка внешней мембраны, посредством

которого осуществляется поступление фторхинолона в бактериальную клетку, или гиперпродукции некоторых систем активного выведения [25, 27, 29].

Необходимо отметить снижение активности всех исследованных антибиотиков против нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в российских стационарах. Так, по данным исследования NPRS, проведенного в ОРИТ российских стационаров в 1997–1999 гг. [30], нечувствительными к пиперациллину являлись 75,5%, к пиперациллину/газобактаму – 58,2%, к цефтазидиму – 63,6%, к цiproфлоксацину – 31,5%, к амикацину – 8,7% штаммов. К имипенему все штаммы сохраняли чувствительность. В ходе данного исследования отмечено увеличение количества нечувствительных штаммов ацинетобактеров к пиперациллину до 91,7%, к пиперациллину/газобактаму – до 74,7%, к цефтазидиму – до 70,9%. Резистентность к цiproфлоксацину возросла более чем в 2 раза и составила 73,9%, к амикацину – более чем в 7 раз и достигла 65,6%. Отмечено появление штаммов, нечувствительных к имипенему (2,2%).

***P. aeruginosa***. Максимальной активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладал полимиксин В. По результатам исследования SENTRY, данный антибиотик также отличался наиболее высокой активностью в отношении синегнойных палочек. В США, Латинской Америке и Европе нечувствительными к полимиксину В были 1,1% *P. aeruginosa*, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 2,9% штаммов [31].

Из остальных антибиотиков наибольшая активность отмечена у карбапенемов и амикацина. Согласно полученным результатам, нечувствительными к имипенему и меропенему являлись 39,0 и 41,4% штаммов синегнойной палочки соответственно. По результатам исследования MYSTIC за 2002–2004 гг., нечувствительными к имипенему и меропенему в Европе являлись 29,9 и 23,8% штаммов соответственно. В США частота устойчивости к карбапенемам у синегнойной палочки была ниже и составила 14,8% для имипенема и 10,6% для меропенема. В то же время, в Латинской Америке отмечена более высокая частота устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам: нечувствительными к имипенему являлись 47,9%, к меропенему – 43,1% штаммов [18].

Существенное нарастание устойчивости у штаммов *P. aeruginosa* к карбапенемам обусловлено появлением и распространением у синегнойной палочки различных механизмов антибиотикорезистентности. Так, основным механизмом резистентности к имипенему является утрата (в результате мутации) поринового белка OprD [32]. Этот механизм не

Таблица 7. Перекрестная и ассоциированная устойчивость нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к исследованным антибиотикам

Антибиотик	НЧ, n	НЧ, %*	Амикацин	Гентамицин	Имипенем	Левифлоксацин	Меропенем	Пиперациллин	Пиперациллин/ тазобактам	Полмиксин Б	Цефепим	Цефоперазон	Цефоперазон/ сульбактам	Цефтазидим	Ципрофлоксацин
Амикацин	438	41,6	100,0	99,5	56,4	93,4	68,3	58,0	42,2	7,5	77,2	92,7	81,1	66,7	93,2
Гентамицин	787	74,7	55,4	100,0	47,0	83,0	51,8	64,9	51,6	6,6	73,8	88,3	75,3	56,4	82,1
Имипенем	411	39,0	60,1	90,0	100,0	82,7	81,3	66,7	52,1	5,6	80,3	89,5	74,7	66,2	81,3
Левифлоксацин	698	66,3	58,6	93,6	48,7	100,0	56,9	64,9	52,6	6,4	75,2	90,4	79,8	60,5	97,4
Меропенем	436	41,4	68,6	93,6	76,6	91,1	100,0	65,8	51,6	8,0	82,6	95,0	83,0	73,9	89,4
Пиперациллин	557	52,9	45,6	91,7	49,2	81,3	51,5	100,0	79,4	6,6	83,3	99,6	85,8	67,7	80,4
Пиперациллин/ тазобактам	446	42,4	41,5	91,0	48,0	82,3	50,4	99,1	100,0	7,0	90,1	100,0	91,5	70,2	80,9
Полмиксин В	61	5,8	54,1	85,2	37,7	73,8	57,4	60,7	50,8	100,0	60,7	77,0	68,9	57,4	73,8
Цефепим	617	58,6	54,8	94,2	53,5	85,1	58,3	75,2	65,2	6,0	100,0	96,8	87,8	71,2	83,5
Цефоперазон	765	72,6	53,1	90,8	48,1	82,5	54,1	72,5	58,3	6,1	78,0	100,0	82,7	64,4	81,4
Цефоперазон/ сульбактам	639	60,7	55,6	92,8	48,0	87,2	56,7	74,8	63,8	6,6	84,8	99,1	100,0	66,5	85,6
Цефтазидим	504	47,9	57,9	88,1	54,0	83,7	63,9	74,8	62,1	6,9	87,1	97,8	84,3	100,0	82,7
Ципрофлоксацин	685	65,0	59,6	94,3	48,8	99,3	56,9	65,4	52,7	6,6	75,2	90,9	79,9	60,9	100,0

характерен для резистентности к меропенему, так как транспорт последнего внутрь бактериальной клетки может осуществляться и через другие пориновые белки. Также резистентность к карбапенемам может быть обусловлена продукцией штаммами *P. aeruginosa*  $\beta$ -лактамаз класса А [33, 34]. Однако в последние годы особую актуальность приобретает резистентность к карбапенемам за счет выработки  $\beta$ -лактамаз класса В (металло- $\beta$ -лактамаз). Эти ферменты были впервые описаны в Японии в 1988 г. [35], однако в последние годы они были выделены более чем в 28 странах [36].

Для клиницистов существенным является тот факт, что штаммы *P. aeruginosa* не обладают абсолютной перекрестной резистентностью к имипенему и меропенему. Так, из 411 имипенеморезистентных штаммов нечувствительными к меропенему были 81,3%. Из 436 штаммов, резистентных к меропенему, нечувствительными к имипенему были 76,6%. Поэтому логичным является определение чувствительности к каждому из карбапенемных антибиотиков.

По данным зарубежных исследований, пиперациллин и пиперациллин/тазобактам сохраняют высокую активность против нозокомиальных *P. aeruginosa*. Так, по данным системы SENTRY, частота резистентности к пиперациллину достига-

ет 19%, к пиперациллину/тазобактаму – 15–17,2% [20, 26]. При этом наиболее высокая резистентность к пиперациллину/тазобактаму отмечалась в Латинской Америке (28%), тогда как в США и Канаде нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму были 10,8%, в Европе – 18,8%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 13,9% штаммов. По результатам проекта MYSTIC, нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму в Европе были 21% штаммов, в США и Канаде – 8,1% [18].

Однако, по результатам данного исследования, пиперациллин и пиперациллин/тазобактам отличались менее высокой активностью против штаммов *P. aeruginosa*: нечувствительными к пиперациллину были 52,9%, к пиперациллину/тазобактаму – 42,4% штаммов.

Цефтазидим и цефепим характеризовались невысокой активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*: нечувствительными к цефтазидиму были 47,9% штаммов, к цефепиму – 58,6%. В то же время, по результатам зарубежных исследований, эти цефалоспорины проявляют высокую активность против синегнойной палочки. Так, по данным системы TSN, резистентными к цефтазидиму в 1998–2001 гг. были 16,9%, к цефепиму – 19,2% штаммов [6]. По данным исследования резистентности в отделениях реанимации и интен-

сивной терапии (Intensive Care Unit Surveillance Study, ISS), проводившегося в 1993–2002 гг., частота резистентности к цефтазидиму и цефепиму также была невысокой и варьировала в пределах 15–21% для цефтазидима, 16–25% – для цефепима [37]. По результатам проекта MYSTIC, получены сходные данные по частоте резистентности к цефтазидиму в США и Канаде в 2002–2004 гг. – 16,8%. Однако, в Европе резистентность к цефтазидиму была выше и составила 26,6%. Наиболее высокая резистентность отмечена в Южной Америке – 52,7% устойчивых штаммов [18].

Общепринятые тенденции резистентности *P. aeruginosa* отслеживались в ходе исследования SENTRY, охватившим Европу, США, Канаду, Латинскую Америку и Азиатско-Тихоокеанский регион, за период 1997–2001 гг. Суммарная частота резистентности к цефтазидиму составила 23–23,4%, к цефепиму – 22–22,9% [20, 26].

Из аминогликозидов наименьшей активностью в отношении *P. aeruginosa* обладал гентамицин – 74,7% нечувствительных штаммов. К амикацину нечувствительными были 41,6% штаммов. Следует отметить существенные различия в показателях устойчивости к гентамицину и амикацину в России по сравнению с другими странами. Так, резистентность к гентамицину в США в 1999–2000 гг. составляла 32–36%, к амикацину 9% [37]. В Европе к гентамицину нечувствительными были 29,6%, в Южной Америке – 55,6% [18]. Резистентность к амикацину в Азиатско-Тихоокеанском регионе достигала 7,3%, в Европе – 12%, в США и Канаде – 3,4%, в Латинской Америке – 29,2% [26].

Для штаммов *P. aeruginosa* характерны 2 основных механизма резистентности к аминогликозидным антибиотикам. Это – продукция АМФ и нарушение проницаемости наружной клеточной стенки [38]. В последнем случае устойчивость формируется ко всем аминогликозидам, но может экспрессироваться в различной степени. При продукции АМФ резистентность развивается, как правило, к нескольким аминогликозидам при сохранении активности других. Большинство исследованных штаммов *P. aeruginosa* были нечувствительны к гентамицину при сохранении активности амикацина за счет продукции двух ферментов ANT(2<sup>''</sup>) и AAC(3<sup>'</sup>)-V [29]. Эти ферменты также обуславливали перекрестную резистентность к тобрамицину. Устойчивость к амикацину была, как правило, вызвана продукцией фермента APH(3<sup>'</sup>)-VI [24]. При наличии только этого фермента микроорганизмы сохраняли чувствительность к аминогликозидам II поколения – гентамицину, тобрамицину и

нетилмицину. Полученные результаты коррелируют с зарубежными данными [39].

Устойчивость к ципрофлоксацину у исследованных штаммов *P. aeruginosa* в России (65,0%) была значительно выше, чем в Европе (29,9–36,1%) [18, 26] и США (24,3%) [6]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе нечувствительными к ципрофлоксацину были 18,8% штаммов, в Латинской Америке – 42,7% [26]. Активность левофлоксацина также была выше в зарубежных исследованиях: в США нечувствительными к левофлоксацину были 27,5% [6], тогда как в данном исследовании – 66,3% штаммов.

Необходимо отметить существенное возрастание резистентности *P. aeruginosa* к меропенему, амикацину, цефтазидиму. Так, в 1997–1999 гг. среди штаммов синегнойной палочки, выделенных в ОРИТ, к меропенему были нечувствительны 3%, амикацину – 6,3%, ципрофлоксацину – 32,8% [40]. В 2002–2004 гг. в ОРИТ российских стационаров к меропенему нечувствительными были уже 41,4% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, к амикацину 41,6%, к ципрофлоксацину – 65,1%. Такой скачок резистентности (к отдельным антибиотикам более чем в 10 раз), возможно, обусловлен более интенсивным их использованием для терапии нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ.

Таким образом, резистентность нозокомиальных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* в настоящее время является серьезной терапевтической проблемой. Из всех антибиотиков, имеющих в арсенале клиницистов, клинически значимой активностью против штаммов *A. baumannii* обладают имипенем, меропенем и цефоперазон/сульбактам. В отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* наибольшей активностью отличается полимиксин В. Однако этот антибиотик недоступен для использования в российских стационарах. Поэтому препаратами выбора для терапии инфекций, вызванных синегнойной палочкой, остаются имипенем, меропенем, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим и амикацин. Существенным является отсутствие полной перекрестной резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам. В бактериологических лабораториях необходимо определять чувствительность синегнойной палочки как к имипенему, так и к меропенему. С учетом существенных различий в частоте резистентности *P. aeruginosa* к антибиотикам с антисинегнойной активностью, предпочтение в выборе антибиотика для эмпирической терапии инфекций у пациентов в ОРИТ должно базироваться только на основании локальных данных по антибиотикорезистентности этого возбудителя.

## Литература

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14<sup>th</sup> informational supplement. NCCLS document M100-S14. 2004. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
2. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Report 2003.
3. Bronzwaer S.L.A.M., Goettsch W., Ollson-Liljequist B., Weil M.C.J., Vatopoulos A.C., Sprenger M.J.W. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organization. *Eurosurveillance* 1999; 4: 41.
4. Bergogne-Berezin E., Towner K.J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:148-165.
5. Navon-Venezia S., Ben-Ami R., Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 306-313.
6. Karlowsky J.A., Draghi D.C., Jones M.E., Thornsberry C., Friedland I.R., Sahm D.F. Surveillance for Antimicrobial Susceptibility among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Hospitalized Patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1681-1688.
7. Clark R.B. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 245-251.
8. Gehrlein M., Leying H., Cullmann W., Wendt S., Opferkuch W. Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding proteins. *Chemotherapy* 1991; 37: 405-412.
9. Van Looveren M., Goossens H., ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 684-704.
10. Turner P.J., Greenhalgh J.M.; MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 563-567.
11. Gupta V., Datta P., Agnihotri N., Chander J. Comparative *in vitro* activities of seven new beta-lactams, alone and in combination with beta-lactamase inhibitors, against clinical isolates resistant to third generation cephalosporins. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 22-25.
12. Ishii Y., Alba J., Kimura S., Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 143-148.
13. Yamaguchi K., Mathai D., Biedenbach D.J., Lewis M.T., Gales A.C., Jones R.N. Evaluation of the *in vitro* activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2,000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. *Japan Antimicrobial Resistance Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 123-134.
14. Fu W., Demei Z., Shi W., Fupin H., Yingyuan Z. The susceptibility of non-fermentative Gram-negative bacilli to cefoperazone and sulbactam compared with other antibacterial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22(4):444-448.
15. Wang H., Chen M.J., on behalf of China Nosocomial Pathogens Resistance Surveillance Study Group. Changes of antimicrobial resistance among non-fermenting gram-negative bacilli isolated from intensive care units from 1994 to 2001 in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 385-390.
16. Pfaller M.A., Korten V., Jones R.N., Doern G.V. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad-spectrum beta-lactams in Turkey using the Etest method. *Turkish Antimicrobial Resistance Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 65-73.
17. Jones R.N., Salazar J.C., Pfaller M.A., Doern G.V. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia using the Etest method. *The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 265-272.
18. Unal S., Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53: 256-271.
19. Schmitz F.-J., Verhoef J., Fluit A.C and the SENTRY Participants Group. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European University hospitals participating in the European SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 414-421.
20. Jones R.N., Sader H.S., Beach M.L. Contemporary *in vitro* spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 551-556.
21. Devaud M., Kayser F.H., Bachi B. Transposon-mediated multiple antibiotic resistance in *Acinetobacter* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 323-329.
22. Murray B.E., Moellering R.C.Jr. Evidence of plasmid-mediated production of aminoglycoside-modifying enzymes not previously described in *Acinetobacter*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 30-36.
23. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2001; 3: 111-125.
24. Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9,682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *The SENTRY participants group. Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 311-317.
25. Drlica K., Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61: 377-392.

26. Vila J, Ruiz J, Goni P, Marcos A, Jimenez de Anta T. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 May;39(5):1201-1203
27. Piddock L.J. Mechanisms of resistance to fluoroquinolones: state-of-the-art 1992-1994. *Drugs* 1995; 49 Suppl 2: 29-35.
28. Vila J., Ruiz J., Goni P., Jimenez de Anta T. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 757-762.
29. Blondeau J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999; 21: 3-40.
30. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Стецюк О.У., Кречикова О.И., Суина З.М., Андреева А.С. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2002; 4: 379-390.
31. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 315-321.
32. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-640.
33. Poirel L., Weldhagen G.F., Naas T., De Champs C., Dove M.G., Nordmann P. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem. *Antimicrob. Agents Chemother* 2001; 45: 2598-2603.
34. Weldhagen G.F., Poirel L., Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2385-2392.
35. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 147-151.
36. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo- $\beta$ -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 306-325.
37. Obritsch M.D., Fish D.N., MacLaren R., Jung R. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Intensive Care Unit Patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4606-4610.
38. Coleman K., Athalye M., Clancey A., Davison M., Payne D.J., Perry C.R., Chopra I. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 1091-1116.
39. Miller G.H., aminoglycoside resistance study groups. Resistance to aminoglycosides in *Pseudomonas*. *Trends in Microbiol* 1994; 2:347-353.
40. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У., Андреева А.С., Щебников А.Г., исследовательская группа РОСНЕТ. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2003; 5: 35-46.