

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* 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, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов и исследовательская группа «МАРАФОН»*

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

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций. В данной статье представлены результаты оценки чувствительности к антибактериальным препаратам 573 изолятов *Enterobacteriaceae*, выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России в 2011–2012 гг. Энтеробактерии составили в общей сложности 33,7% всех выделенных бактериальных возбудителей. Наиболее частыми видами были *Klebsiella pneumoniae* (16,9%), *Escherichia coli* (7,9%) и *Enterobacter cloacae* (2,6%). Подавляющее большинство исследованных изолятов были нечувствительны к оксимино-β-лактамам — цефотаксиму (83,8%), цефтазидиму (81,3%), цефепиму (79,1%) и азтреонаму (80,6%). Продукция β-лактамаз расширенного спектра (ESBL) обнаружена у 78,2% всех изоля-

тов, в том числе, у 90,6% *K. pneumoniae* и 82,1% *E. coli*. Нечувствительность к карбапенемам — меропенему, имипенему и эртапенему, проявляли соответственно 2,8, 8,4 и 14,0% изолятов, в большинстве случаев — *K. pneumoniae*. У 3,7% изолятов выявлена продукция карбапенемаз групп OXA-48 (3,3%) и NDM-1 (0,4%). Большинство изолятов были нечувствительны к тобрамицину (74,0%), гентамицину (60,4%), ципрофлоксацину (70,5%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (63,7%). Среди не-β-лактамов наиболее высокую активность *in vitro* проявляли фосфомицин, тигециклин, колистин и амикацин, нечувствительными к которым были соответственно 14,1, 15,9, 16,1 и 36,1% всех изолятов. Фенотипом экстремальной резистентности (XDR) обладали 11,7% изолятов.

Ключевые слова: *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции.

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

* Астанина М. А., Жданова О. А., Большшева 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. (Нижегород), 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., Хохлавина 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., Первалова Е. Ю. (Екатеринбург).

Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Enterobacteriaceae* 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

Species of the family *Enterobacteriaceae* represent the most prevalent group of nosocomial pathogens. In this paper, we report the data on antimicrobial susceptibility of 573 isolates of *Enterobacteriaceae* 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». *Enterobacteriaceae* isolates jointly comprised 33.7% of all bacterial nosocomial isolates. The most abundant species were *Klebsiella pneumoniae* (16.9%), *Escherichia coli* (7.9%) and *Enterobacter cloacae* (2.6%). Most of the isolates were insusceptible to oximino- β -lactams: cefotaxime (83.8%), ceftazidime (81.3%), cefepime (79.1%) and aztreonam (80.6%). Production of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) was detected in 78.2% of all isolates, including 90.6% of *K. pneumoniae* and 82.1%

of *E. coli*. The non-susceptibility rates to carbapenems were: 2.8% to meropenem, 8.4% to imipenem and 14.0% to etrapenem. The majority of carbapenem resistant isolates were *K. pneumoniae*. 3.7% of all isolates were found to produce carbapenemases of OXA-48 – (3.3%) and NDM-1-group (0.4%). Most of the isolates were insusceptible to tobramycin (74.0%), gentamicin (60.4%), ciprofloxacin (70.5%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (63.7%). Among non- β -lactam agents, the lowest resistance rates were observed with fosfomycin (14.1%), tigecycline 15.9%, colistin (16.1%) and amikacin (36,1%). Notably, 11.7% of the isolates were categorised as extensively drug-resistant (XDR).

Key words: *Enterobacteriaceae*. *E. coli*, *K. pneumoniae*, antimicrobial resistance, nosocomial infections.

Введение

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций. Доля изолятов *Enterobacteriaceae* ($n=573$) среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций ($n=1700$), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг., составила 33,7%. Сходные показатели распространенности нозокомиальных инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, были отмечены в аналогичных исследованиях, проведенных в РФ ранее: 30,1% в 2002–2004 гг. и 34,5% в 2006–2007 гг. [1–4]. Более 50% изолятов энтеробактерий относились к *K. pneumoniae* и >23% – к *E. coli* (табл. 1).

Различные виды энтеробактерий значительно отличаются друг от друга по спектру природной устойчивости к антибиотикам. Наиболее широким спектром природной устойчивости к β -лактамам характеризуются виды энтеробактерий, продуцирующие так называемые хромосомные цефалоспори-

назы (AmpC): *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii* и некоторые другие [5]. Отдельным видам свойственна также устойчивость к не- β -лактамам антибиотикам, которые обычно рассматриваются как «препараты резерва», но в последнее время все чаще используются для лечения нозокомиальных инфекций в связи с ростом устойчивости к «препаратам первого ряда». Так, *Morganella morganii* является природно устойчивой к фосфомицину, тетрациклинам, тигециклину, полимиксином и нитрофуранам; *Proteus* spp., *Providencia* spp. – к тетрациклинам, тигециклину, полимиксином и нитрофуранам; *Serratia marcescens* – к полимиксином и нитрофуранам [6]. В то же время, такие виды как *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* обладают исключительной способностью к формированию вторичной резистентности к антибиотикам разных классов и по этой причине входят в группу наиболее проблемных бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций – ESKAPE [7].

* 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)

Таблица 1. Видовой состав изолятов — представителей семейства *Enterobacteriaceae*

Изолят	Количество (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	287 (50,1)
<i>Escherichia coli</i>	134 (23,4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	45 (7,9)
<i>Serratia marcescens</i>	33 (5,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	29 (5,1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11 (1,9)
<i>Proteus vulgaris</i>	9 (1,6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7 (1,2)
<i>Citrobacter freundii</i>	6 (1)
<i>Morganella morganii</i>	6 (1)
<i>Enterobacter asburiae</i>	3 (0,5)
<i>Proteus penneri</i>	1 (0,2)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1 (0,2)
<i>Serratia ureilytica</i>	1 (0,2)

Наиболее клинически значимой является проблема резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к современным цефалоспорином и карбапенемам. По данным ранее проведенных исследований, устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в РФ достигла уровня >50% уже к 2004 г., главным образом вследствие эпидемического распространения штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС, ESBL) [2, 8]. В связи с тем, что ESBL-продуцирующие штаммы как правило обладают ассоциированной устойчивостью к антибиотикам разных групп, препаратами выбора для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных такими штаммами, остаются карбапенемы. Однако появление и распространение у энтеробактерий устойчивости к карбапенемам, в том числе опосредованной продукцией карбапенемаз, является в настоящее время не менее реальной угрозой, определяющей необходимость проведения регулярного мониторинга чувствительности возбудителей внутрибольничных инфекций [9, 10–13].

Материал и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование включены бактериальные изоляты, представители семейства *Enterobacteriaceae* (n=573), собранные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России (Воронежа, Екатеринбург, Ижевска,



Рис. 1. Распределение нозокомиальных изолятов энтеробактерий в зависимости от локализации инфекции (в %)

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 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 менее 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 методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения «Score» $\geq 2,2$ были использованы в качестве кри-

Таблица 2. Чувствительность нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae* (n=573) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л					
	0,03	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
Азтреонам	7,9	4,9	4,9	2,8	2,1	1,7	2,1	1,6	1,4	3,7	8,2	9,4	11,9	42,4	19,4	3,7	77,0	128	≥256	
Амикацин			0,2	0,2	0,2	7,9	14,8	21,3	19,5	9,8	2,4	1,0	1,4	1,2	20,2	63,9	9,8	26,4	8	≥512
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)					0,2	1,0	1,9	4,5	4,2	9,2	7,7	7,9	11,0	52,4	11,9		88,1	≥256	≥256	
Ампициллин					0,3	0,3	0,3	0,9	0,9	0,3	0,3	1,4	4,7	90,8	2,4		97,6	≥256	≥256	
Гентамицин					2,1	23,2	14,3	1,0	0,5	0,9	2,4	5,2	13,1	37,2	39,6	1,0	59,3	≥128	≥256	
Доксициклин					2,1	18,0	20,4	7,0	9,8	20,4	12,9	6,5	3,0		40,5	7,0	52,5	16	64	
Имипенем	42,8	19,0	12,7	11,2	3,3	3,3	2,6	3,3	2,3	0,5	2,3				91,6	5,6	2,8	0,12	2	
Колistin	0,3	4,4	4,4	26,5	41,9	10,8	0,7	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	14,1		83,9		16,1	1	≥256	
Меропенем	74,9	12,6	4,0	3,1	2,3	0,3	0,9	0,3	0,3	1,6					97,2	1,2	1,6	0,06	0,25	
Пиперациллин/тазо-бактам (4 мг/л)			1,6	2,4	2,1	9,8	15,4	12,2	20,8	9,9	3,8	4,9	17,1		43,5	20,8	35,8	16	≥256	
Тигециклин			7,5	16,9	35,6	24,1	10,1	3,3	1,7	0,7					84,1	10,1	5,8	0,5	2	
Тикарциллин/клавуланат (2 мг/л)					0,5	0,9	2,6	4,9	3,5	3,8	2,4	3,3	6,6	71,4	12,4	3,8	83,8	≥256	≥256	
Тобрамицин			0,5	7,5	14,8	3,1	2,3	3,3	5,2	12,4	24,8	4,7	21,3		26,0	2,3	71,7	64	≥256	
Триметоприм/сульфа-метоксазол (1:19) ²			15,9	8,7	4,7	5,6	1,4	1,7	1,4	2,4	2,4	2,3	16,6	36,8	36,3	1,7	62,0	128	≥256	
Фосфомидин			3,7	9,2	5,6	2,8	10,1	18,2	21,8	14,5	6,6	2,3	2,6	2,6	85,9		14,1	16	64	
Хлорамфеникол					3,5	0,2	5,1	24,6	18,5	3,5	2,4	3,8	38,4		33,3		66,7	16	≥256	
Цефепим			11,2	3,8	1,4	1,4	2,3	1,4	1,7	4,4	5,2	10,3	11,9	41,9	20,9	3,7	75,4	128	≥256	
Цефокситин					4,7	28,1	20,9	13,4	8,2	8,2	8,0	8,2	8,4		53,8	13,4	32,8	8	128	
Цефоперазон/суль-бактам (1:1) ³	0,3	1,0	3,1	3,0	4,7	4,7	6,5	11,9	24,6	21,8	11,5	4,5	2,3		16,2	0,7	83,1	16	64	
Цефотаксим	6,5	5,1	1,9	0,5	2,3	0,7	0,7	0,9	1,9	1,6	1,2	2,1	74,7		16,2	0,7	83,1	≥256	≥256	
Цефтазидим	2,6	4,0	4,9	2,8	4,4	3,7	4,7	4,5	4,7	9,4	12,2	12,0	30,0		18,7	8,4	72,9	64	≥256	
Ципрофлоксацин	12,4	6,8	4,9	3,3	2,1	1,7	3,7	6,5	7,9	4,4	5,2	11,3	29,8		29,5	1,7	68,8	16	≥128	
Эртапенем	41,9	20,2	13,4	10,5	3,0	2,3	3,5	2,1	0,7	2,4					86,0	3,0	11,0	0,12	2	

Примечание. Здесь и в табл. 3–6:

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

² Указанные значения МПК соответствуют концентрации триметоприма.

³ Потграничные значения МПК не установлены EUCAST и CLSI.

Таблица 3. Чувствительность нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* (n=287) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л				
	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀
Азтреонам	3,1	2,8	2,1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,3	0,7	0,7	6,3	10,1	11,8	59,9	9,4	1,0	89,5	≥256	≥256
Амикацин				6,3	10,8	19,5	25,4	4,9	2,8	0,7	2,1	1,7	25,8		62,0	4,9	33,1	8	≥512
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)				0,3	3,1	3,1	2,1	11,5	8,0	9,1	10,5	52,3			8,7		91,3	≥256	≥256
Ампициллин								0,3	1,4	4,5	93,7						100,0	≥256	≥256
Гентамицин				1,4	23,7	2,4	0,7	0,3	2,1	4,5	17,1	47,4			27,5	0,7	71,8	128	≥256
Доксициклин				2,1	23,7	23,3	5,9	3,5	26,5	12,2	2,8				49,1	5,9	44,9	8	64
Имипенем	28,2	23,7	11,8	13,9	3,8	3,8	5,6	3,8	1,0	4,2					85,4	9,4	5,2	0,12	4
Колистин	0,3	3,8	29,6	49,1	12,5	1,4	0,7	0,3	0,3	0,3	0,3	1,0			95,5		4,5	1	2
Меропенем	67,9	12,9	4,2	5,6	3,8	0,7	1,4	0,3	3,1						95,1	1,7	3,1	0,06	0,5
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)				0,3	1,0	12,2	13,6	24,4	13,6	5,9	3,5	25,4			27,2	24,4	48,4	16	≥256
Тигециклин				5,9	49,5	31,7	9,4	2,4	0,7	0,3					87,1	9,4	3,5	0,5	2
Тикарциллин/клавуланат (2 мг/л)							0,3	2,8	2,4	2,1	0,7	4,9	86,8		3,1	2,4	94,4	≥256	≥256
Тобрамицин				0,7	8,0	6,3	0,3	1,7	2,4	4,5	13,9	30,0	4,9	27,2	15,3	1,7	82,9	64	≥256
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ²				9,4	9,4	5,6	4,2	1,7	3,1	2,1	4,2	2,1	1,4	56,1	30,3	3,1	66,6	≥256	≥256
Фосфомидин				0,3	0,3	8,0	23,0	30,7	19,9	9,1	2,4	4,2	2,1		82,2		17,8	16	64
Хлорамфеникол				1,7	3,8	18,1	16,4	2,4	2,1	3,1	52,3				23,7		76,3	≥256	≥256
Цефепим	3,8	2,1	0,3	1,0	2,4	0,3	0,7	3,5	4,9	12,5	15,3	52,6			9,8	0,7	89,5	≥256	≥256
Цефокситин				2,8	35,5	20,2	18,1	9,4	8,4	4,9	0,7				58,5	18,1	23,3	8	64
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ³	0,3	2,4	1,4	1,7	3,5	10,5	25,1	28,9	16,0	7,0	3,1							32	128
Цефотаксим	3,8	2,1	0,7	3,1	0,3					1,7	88,2				9,8		90,2	≥256	≥256
Цефтазидим	0,3	0,7	2,4	2,1	3,8	1,4	1,4	3,8	2,8	8,0	12,9	13,6	46,7		9,4	2,8	87,8	128	≥256
Ципрофлоксацин	3,8	10,1	1,7	1,4	1	1,7	1	8,4	13,2	5,9	4,5	34,5			18,1	1,7	80,1	32	≥128
Эртапенем	27,9	22,3	15,0	12,9	3,5	3,5	5,6	3,8	1,0	4,5					78,0	3,5	18,5	0,12	4

терия надежной видовой идентификации. До проведения анализа изоляты хранили в заморозке при температуре -70°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) [14, 15], 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 [16, 17]. Категории чувствительности изолятов к антимикробным препаратам определяли на основании пограничных значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК), установленных EUCAST [18] (для большинства препаратов) или *Институтом клинических лабораторных стандартов* (CLSI) [19] (для цефокситина и доксициклина). Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853.

Оценка продукции бета-лактамаз расширенного спектра. Для выявления продукции ESBL проводили параллельное определение МПК оксиминоцефалоспоринов: цефотаксима, цефтазидима и цефепима и их комбинаций с клавулановой кислотой в фиксированной концентрации 4 мг/л. Результат теста оценивали как положительный при наличии ≥ 8 -кратного снижения МПК хотя бы одного из цефалоспоринов в присутствии клавулановой кислоты [20]. В отдельных случаях, когда значения МПК хотя бы одного из оксиминоцефалоспоринов составляли $1 - \geq 256$ мг/л и снижались в 2–4 раза при добавлении клавуланата, для выявления ESBL дополнительно использовали метод двойных дисков [21]. Штамм *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603 (SHV-12) был использован в качестве положительного контроля.

Выявление карбапенемаз. Продукцию карбапенемаз определяли с помощью «ручного» Carba-NP теста с использованием В-PER II в качестве лизирующего буфера, имипенема — в качестве субстрата и фенолового красного — в качестве рН индикатора [22], а также коммерческих наборов «Rapid CARB Screen Kit» (Rosco Diagnostica, Дания). Наличие генов наиболее распространенных *металло-β-лактамаз* (MBL): VIM-, IMP- и NDM-типов и сериновых карбапенемаз (групп KPC и OXA-48) определяли

методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы Rotog-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия). Штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* из коллекции НИИАХ, продуцирующие известные карбапенемазы перечисленных типов, были использованы в качестве положительных контролей.

Результаты исследований

Результаты оценки чувствительности всех изолятов *Enterobacteriaceae*, а также отдельных наиболее распространенных и проблемных с точки зрения антибиотикотерапии видов энтеробактерий — *K. pneumoniae*, *E. coli* и видов, продуцирующих хромосомные цефалоспорины (AmpC), представлены в табл. 2–6.

Нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к оксимино-β-лактамам (цефалоспорины III–IV поколения и азтреонаму) выявлена у $>80\%$ всех изолятов энтеробактерий, в том числе: у $>90\%$ изолятов *K. pneumoniae*, $>80\%$ изолятов *E. coli* и от 62,9% (к цефепиму) до 81,0% (к цефотаксиму) изолятов — продуцентов хромосомных AmpC. При этом продукция ESBL обнаружена у 78,2% всех изолятов, в том числе у 90,6% *K. pneumoniae* и 82,1% *E. coli* (табл. 7). На рис. 2 представлены данные о динамике устойчивости к цефалоспорины III–IV поколения и частоте продукции ESBL у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по результатам исследования «МАРАФОН», а также более ранних исследований, проведенных НИИАХ/МАКМАХ [2].

Нечувствительность к карбапенемам — меропенему, имипенему и эртапенему проявляли соответственно 2,8, 8,4 и 14,0% всех изолятов энтеробактерий. Наиболее высокая частота резистентности к карбапенемам отмечена среди изолятов *K. pneumoniae*: 4,9, 14,6 и 22,0% соответственно. Продукция карбапенемаз, относящихся к группам OXA-48 ($n=19$) и NDM-1 ($n=2$), выявлена у 21 (3,7%) изолята, включая 20 (7,0%) изолятов *K. pneumoniae* и 1 (0,7%) *E. coli* (см. табл. 7). Таким образом, по сравнению с результатами предшествующих исследований [1, 3], в данном исследовании отмечен значительный рост частоты устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз (рис. 3).

Среди не-β-лактамных антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявляли фосфомицин, тигециклин и колистин, нечувствительными к которым были соответственно

Таблица 4. Чувствительность нозокомиальных изолятов *E. coli* (n=134) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л													% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л		
	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀
Азтреонам	6,7	9,7	9,7	1,5											17,9	2,2	79,9	128	≥256
Амикацин					1,5	18,7	23,9	15,7	24,6	2,2	1,5				59,7	24,6	15,7	8	≥512
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)							6,0	9,0	9,7	9,7	7,5	13,4	44,8		14,9		85,1	128	≥256
Ампициллин							3,7	3,0	1,5				91,8		6,7		93,3	≥256	≥256
Гентамицин					19,4	35,8	2,2	0,7	0,7	1,5	6,0	11,9	21,6		55,2	2,2	42,5	2	≥256
Доксициклин					3,0	20,1	10,4	4,5	20,1	15,7	17,2	8,2	0,7		33,6	4,5	61,9	16	64
Имипенем	63,4	15,7	9,0	6,0	2,2	1,5	0,7	0,7		0,7				97,8	1,5	0,7	0,06	0,5	0,5
Колistin		0,7	9,7	26,9	49,3	13,4									100,0			1	2
Меропенем		95,5	1,5	0,7	0,7	0,7		0,7							99,3	0,7		0,06	0,06
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)					1,5	21,6	21,6	11,2	18,7	6,0	3,0	7,5	9,0		56,0	18,7	25,4	8	128
Тигециклин		32,1	53,0	13,4	1,5										100,0			0,25	0,5
Тикарциллин/клавуланат (2 мг/л)					3,0	3,7	2,2	0,7	2,2	2,2	6,7	11,2	70,1		9,0	0,7	90,3	≥256	≥256
Тобрамицин					2,2	25,4	5,2	0,7	2,2	1,5	14,2	27,6	8,2	12,7	32,8	0,7	66,4	32	≥256
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ²		21,6	4,5	0,7	5,2				1,5	6,0	6,7	47,0	6,7		32,1		67,9	128	128
Фосфомидин		14,2	33,6	20,9	4,5	7,5	13,4	3,7	2,2						100,0			1	8
Хлорамфеникол					8,2	47,0	17,9				2,2		16,4		63,4		36,6	8	≥256
Цефепим	13,4	3,7	0,7		2,2	1,5	1,5	7,5	7,5	11,2	9,7	39,6			20,1	3,0	76,9	64	≥256
Цефокситин					5,2	27,6	39,6	13,4	6,0	2,2	3,7	2,2			72,4	13,4	14,2	8	32
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ³		2,2	5,2	4,5	3,7	3,7	6,7	16,4	32,1	14,9	7,5	1,5	1,5				82,1	≥256	≥256
Цефотаксим	6,7	10,4	0,7				0,7	3,0	1,5	2,2	74,6				17,9			≥256	≥256
Цефтазидим			7,5	9,0	1,5		6,0	9,7	3,7	11,9	16,4	14,2	16,4		17,9	15,7	66,4	32	≥256
Ципрофлоксацин	19,4		3,0	5,2	0,7	1,5	0,7	1,5	2,2	7,5	11,9	46,3			27,6	0,7	71,6	64	≥128
Эртапенем		63,4	17,9	6,7	6,7	2,2	0,7	1,5		0,7					94,8	2,2	3,0	0,06	0,5

Таблица 5. Чувствительность нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих хромосомные Amp^rC цефалоспорины (*n*=134)⁴, к антибактериальным препаратам

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л					
	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256		512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀
Азтреонам	8,6	3,8	5,7	5,7	5,7	3,8	4,8	1,9	5,7	13,3	12,4	11,4	22,9		27,6	6,7	65,7		32	≥256
Амикацин			1,0	14,3	18,1	23,8	12,4	5,7	2,9	1,0	1,9	1,0	18,1		69,5	5,7	24,8		4	≥512
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)						1,0					7,6	11,4	80,0		1,0		99,0		≥256	≥256
Ампициллин							1,0		1,0	1,0	1,9	8,6	87,6		1,0		99,0		≥256	≥256
Гентамицин			1,9	25,7	19,0	1,0	1,0	1,9	1,0	7,6	5,7	35,2			46,7	1,0	52,4		16	≥256
Доксциклин					4,8	32,4	15,2	13,3	18,1	12,4	1,9	1,9			37,1	15,2	47,6		8	64
Имипенем	30,5	19,0	25,7	15,2	4,8	1,9	1,9	1,0							97,1	2,9			0,25	0,5
Колистин					27,6	27,6	7,6				37,1				62,9		37,1		1	≥256
Меропенем	73,3	16,2	7,6	1,0	1,0		1,0								99,0	1,0			0,06	0,25
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)			1,9	1,9	10,5	19,0	13,3	22,9	9,5	1,0	7,6	12,4			46,7	22,9	30,5		16	≥256
Тигециклин			2,9	40,0	37,1	15,2	2,9	1,0	1,0						80,0	15,2	4,8		1	2
Тикарциллин/клавуланат (2 мг/л)					4,8	3,8	6,7	5,7	1,9	6,7	7,6	62,9			15,2	5,7	79,0		≥256	≥256
Тобрамицин					9,5	19,0	2,9	4,8	12,4	9,5	16,2	1,9	19,0		31,4	4,8	63,8		16	≥256
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ²		20,0	15,2	7,6	11,4	1,0	1,9	1,9		1,0	2,9	38,1			55,2	1,0	43,8		1	≥256
Фосфомицин			1,9	7,6	1,9	2,9	8,6	14,3	27,6	16,2	7,6	3,8	1,9	5,7	81,0		19,0		16	128
Хлорамфеникол					2,9	2,9	15,2	29,5	12,4	1,9	1,0	34,3			21,0		79,0		16	≥256
Цефепим	16,2	6,7	4,8	4,8	8,6	3,8	1,0	1,9	3,8	6,7	8,6	28,6			37,1	12,4	50,5		8	≥256
Цефокситин					1,0	1,0		4,8	10,5	17,1	25,7	40,0			1,9	4,8	93,3		128	≥256
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ³	1,9	1,9	2,9	2,9	5,7	8,6	10,5	21,0	21,0	9,5	3,8	1,9							16	64
Цефотаксим			5,7	7,6	1,9	3,8	2,9	1,9	3,8	7,6	1,9	3,8	1,9	57,1	19,0	2,9	78,1		≥256	≥256
Цефтазидим			3,8	6,7	7,6	4,8	5,7	6,7	9,5	11,4	10,5	15,2			25,7	10,5	63,8		16	≥256
Ципрофлоксацин	22,9	6,7	16,2	6,7	6,7	10,5	8,6	1,9	2,9	4,8	5,7	6,7			59,0		41,0		0,25	64
Эртапенем		27,6	26,7	22,9	13,3	3,8	1,9	1,0	1,0						90,5	3,8	5,7		0,12	0,5

Примечание. ⁴ *Citrobacter freundii* (n=6), *Enterobacter aerogenes* (n=11), *Enterobacter asburiae* (n=3), *Enterobacter cloacae* (n=45), *Morganella morganii* (n=6), *Serratia marcescens* (n=33), *Serratia ureilytica* (n=1).

Таблица 6. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы (n=21)⁵

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л													% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л			
	0,03	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
Азтреонам	4,8											4,8	90,5			4,8	95,2		≥256	≥256
Амикацин					23,8			57,1	4,8						14,3	81,0	4,8	14,3	8	≥512
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)													100,0				100,0		256	≥256
Ампициллин													100,0				100,0		256	≥256
Гентамицин					19,0	4,8						42,9	33,3			23,8	76,2		128	≥256
Доксициклин								4,8	9,5	61,9	23,8						4,8	95,2	32	64
Имипенем					14,3	28,6	4,8			52,4						14,3	33,3	52,4	32	32
Колistin	19,0	28,6	42,9	4,8							4,8					95,2	4,8		1	1
Меропенем	9,5	33,3					4,8	4,8	4,8	47,6						42,9	4,8	52,4	16	32
Пиперациллин/газобактам (4 мг/л)													100,0				100,0		≥256	≥256
Тигециклин					14,3	61,9	19,0	4,8								76,2	19,0	4,8	1	2
Тикарциллин/клавуланат (2 мг/л)													100,0				100,0		≥256	≥256
Тобрамицин										33,3	47,6						100,0		64	256
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ²								9,5	33,3	28,6	14,3	4,8	9,5				100,0		≥256	≥256
Фосфомидин										4,8							28,6		32	128
Хлорамфеникол					14,3			28,6				14,3	42,9			71,4	85,7		128	≥256
Цефепим					4,8			4,8	38,1	33,3	14,3	9,5				4,8	38,1	57,1	32	64
Цефокситин																				
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ³								4,8	4,8	38,1	28,6	19,0	9,5						64	128
Цефотаксим					4,8								95,2			4,8	95,2		≥256	≥256
Цефтазидим					4,8								95,2			4,8	95,2		≥256	≥256
Ципрофлоксацин								33,3	4,8		14,3	47,6					100,0		64	≥128
Эртапенем						14,3	28,6			57,1							100,0		32	32

Примечание. ⁵ *K. pneumoniae* OXA-48 (n=18), *K. pneumoniae* NDM-1 (n=2), *E. coli* OXA-48 (n=1).

Таблица 7. Продукция ESBL и карбапенемаз у различных видов *Enterobacteriaceae*

Изоляты	Количество (%) ESBL-продуцирующих изолятов	Количество (%) карбапенемазо- продуцирующих изолятов
<i>C. freundii</i> (n=6)	1 (16,7)	0 (0)
<i>E. aerogenes</i> (n=11)	7 (63,6)	0 (0)
<i>E. asburiae</i> (n=3)	2 (66,7)	0 (0)
<i>E. cloacae</i> (n=45)	26 (57,8)	0 (0)
<i>E. coli</i> (n=134)	110 (82,1)	1 (0,7)
<i>K. oxytoca</i> (n=7)	1 (14,3)	0 (0)
<i>K. pneumoniae</i> (n=287)	260 (90,6)	20 (7,0)
<i>M. morgani</i> (n=6)	2 (33,3)	0 (0)
<i>P. mirabilis</i> (n=29)	17 (58,6)	0 (0)
<i>P. penneri</i> (n=1)	0 (0)	0 (0)
<i>P. vulgaris</i> (n=9)	1 (11,1)	0 (0)
<i>R. ornithinolytica</i> (n=1)	0 (0)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> (n=33)	21 (63,6)	0 (0)
<i>S. ureilytica</i> (n=1)	0 (0)	0 (0)
Всего (n=573)	448 (78,2)	21 (3,7)

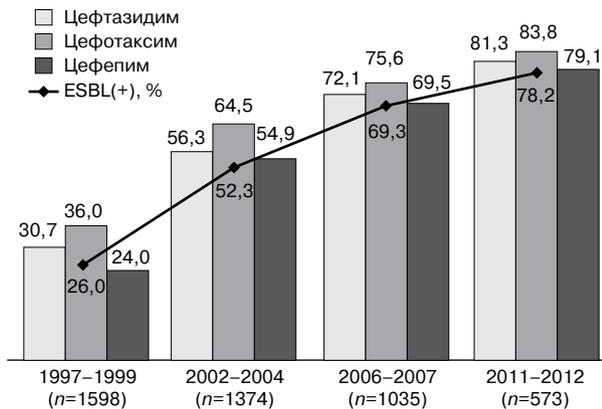


Рис. 2. Динамика устойчивости* к цефалоспорином III–IV поколения и продукции ESBL у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИИХ/МАКМАХ.
*% нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных изолятов).

14,1, 15,9 и 16,1% всех изолятов, принадлежащих в основном к видам *Enterobacteriaceae* с природной резистентностью. Приобретенная резистентность к колистину, тигециклину и фосфомицину была выявлена у 4,5, 12,9 и 17,8% изолятов *K. pneumoniae*, однако среди изолятов *E. coli* случаев приобретенной устойчивости к данным препаратом обнаружено не было.

В соответствии с международными критериями [23], фенотипом множественной резистентно-

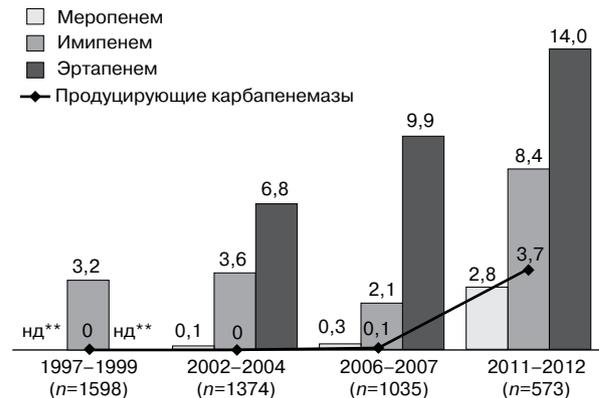


Рис. 3. Динамика устойчивости* к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИИХ/МАКМАХ.
*% нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных изолятов).
** НД — нет данных

сти (MDR) — устойчивости к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям, обладали 540 (94,2%) изолятов, включая всех продуцентов ESBL и карбапенемаз, а фенотипом экстремальной резистентности (XDR) — устойчивости ко всем препаратам, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов, — 67 (11,7%) изолятов *Enterobacteriaceae*. XDR изоляты, как правило, сохраняли чувствительность только к меропенему

($n=54$), колистину ($n=51$), тигециклину ($n=46$) и/или фосфомицину ($n=30$).

Результаты оценки чувствительности карбапенемазопродуцирующих изолятов энтеробактерий представлены в табл. 6. Все изоляты, экспрессирующие карбапенемазы, проявляли устойчивость к эртапенему, однако у 3 (14,3%) и 9 (42,9%) из них значения МПК имипенема и меропенема не превышали уровни пограничных значений для умеренно резистентных штаммов (МПК ≤ 2 мг/л). Все, за исключением одного изолята, проявляли также устойчивость к оксиминоцефалоспорином и азтреонаму вследствие одновременной продукции ESBL. Вместе с тем, большинство продуцентов карбапенемаз сохраняли чувствительность к амикацину (81,0%), колистину (95,2%), фосфомицину (71,4%) и тигециклину (76,2%).

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о широком распространении резистентности к большинству антибактериальных препаратов среди нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России.

Крайне высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>80%) и прежде всего у *K. pneumoniae* (>90%), обусловленная в основном распространением ESBL (78%), исключает возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*.

Литература

1. 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.
2. Sukhorukova M., Kozlyeva V., Ivanchik N., Edelstein M., Kozlov R. and members of ROSNET study group. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in Russia. Abstr. P716. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2010. Vienna, Austria.
3. 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.
4. Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю., Шевченко О. В., Тапальский Д. В., Азизов И. С., Дсоуза Д. В., Тимохова А. В., Сухорукова М. В., Козырева В. К., Сафронова Е. В., Астахова М. В., Карпов И. А., Шамаева С. Х., Абрамова Н. В., Гординская Н. А., Козлов Р. С. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(2):132-52.
5. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8 (4):557-84.
6. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC,

- Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(2):141-60.
7. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (3):297-308.
 8. Edelstein I, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(12):3724-32.
 9. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15 (10):1351-70.
 10. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(5):413-31.
 11. Shevchenko OV, Mudrak DY, Skleenova EY, Kozyreva VK, Ilina EN, Ikryannikova LN, Alexandrova IA, Sidorenko SV, Edelstein MV. First detection of VIM-4 metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(7):E214-7.
 12. Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Ilina EN, Lobzin YV, Shlyapnikov SA, Sidorenko SV. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(2):152-5.
 13. Barantsevich EP, Churkina IV, Barantsevich NE, Pelkonen J, Schlyakhto EV, Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(5):1204-6.
 14. 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.
 15. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(S1):5-16.
 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.
 17. 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.
 18. 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/).
 19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA:2014.
 20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. V 1.0 2013 (http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/).
 21. Эйдельштейн М. В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3(2):183-9.
 22. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(12):6437-40.
 23. 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.