



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

- Зайцев А.А.
84 Письмо в редакцию

Болезни и возбудители

- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н.
88 Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19
- Миронов К.О., Ярыгина Е.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В.
92 Генетическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Смоленской области

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
96 Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии
- Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
119 Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования
- Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В.
128 Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
137 Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности
- Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Коршункова О.В.
143 Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области

Опыт работы

- Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С.
149 Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска
- Буркальцева М.В., Лазарева А.В., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Крылов С.В., Михайлова Н.А., Поддубиков А.В., Лазарев С.А., Зверев В.В., Крылов В.Н.
155 Визуализация взаимодействий бактерий разных видов, коинфицирующих легкие при муковисцидозе

Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области

Куцевалова О.Ю.¹, Козель Ю.Ю.¹, Розенко Д.А.¹, Мартынов Д.В.², Коршункова О.В.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

³ Центральная городская больница, Азов, Россия

Контактный адрес:

Ольга Юрьевна Куцевалова
Эл. почта: Olga_kutsevalova@mail.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, грамотрицательные бактерии, бета-лактамы, карбапенемазы, металло-бета-лактамазы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценить уровень резистентности грамотрицательных бактерий к карбапенемам и цефалоспорином III–IV поколения, в том числе за счет продукции карбапенемаз и бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Материалы и методы. Исследовано 460 неповторяющихся изолятов грамотрицательных бактерий, выделенных у госпитализированных больных в возрасте 1–85 лет из 8 стационаров Ростова-на-Дону и области в период с апреля 2018 г. по декабрь 2019 г. Наличие наиболее распространенных генов приобретенных карбапенемаз определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия).

Результаты. Видовой состав исследованных изолятов (n = 460): 180 (39,1%) – *K. pneumoniae*, 87 (18,9%) – *E. coli*, 101 (22,0%) – *A. baumannii* и 92 (20,0%) – *P. aeruginosa*. Штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* проявляли высокий уровень резистентности к цефотаксиму – 96,7% и 71,2%, цефтазидиму – 95,5% и 54,0%, цефепиму – 95,5% и 54,0%. Продукция БЛРС была выявлена у 35,0% и 78,2% изолятов *K. pneumoniae* и *E. coli* соответственно. Частота резистентности к имипенему, меропенему и эртапенему у штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* составила 57,8% и 3,4%; 55,0% и 2,3%; 60,0% и 4,6% соответственно. Продукция карбапенемаз была выявлена у 27,8% штаммов *K. pneumoniae* и 4,6% штаммов *E. coli*. Наиболее распространенными детерминантами резистентности являлись металло-бета-лактамазы NDM и сериновые карбапенемазы OXA-48. Штаммы *A. baumannii* проявляли высокий уровень резистентности к имипенему и меропенему (87,1% и 85,1%). Наиболее распространенными детерминантами резистентности являлись металло-бета-лактамазы NDM и сериновые карбапенемазы OXA-24/40 и OXA-23. Частота резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам (имипенему и меропенему) также была высокой – 61,9% и 58,7% соответственно. Наиболее распространенными детерминантами резистентности являлись ферменты групп VIM и GES-5.

Выводы. Результаты проведенного микробиологического исследования свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности аэробных грамотрицательных бактерий при инфекциях различной локализации. Особую опасность представляют штаммы *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, проявляющие резистентность к цефалоспорином III–IV поколения и карбапенемам, особенно с продукцией БЛРС и карбапенемаз. Наиболее клинически значимыми являются ферменты групп OXA и NDM.

Original Article

Antimicrobial resistance of gram-negative pathogens isolated from hospitalized patients in Rostov region

Kutsevalova O.Yu.¹, Kozel Yu.Yu.¹, Rozenko D.A.¹, Martynov D.V.², Korshunkova O.V.³

¹ National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

³ Central City Hospital, Azov, Russia

Contacts:

Olga Yu. Kutsevalova
E-mail: Olga_kutsevalova@mail.ru

Key words: antimicrobial resistance, gram-negative bacteria, beta-lactams, carbapenemases, metallo-beta-lactamases.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To evaluate resistance rates to carbapenems and III–IV generation cephalosporins among gram-negative bacteria, including production of carbapenemases and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL).

Materials and methods. A total of 460 gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients aged 1 to 85 years from 8 medical institutions of Rostov-on-Don and the region from April 2018 to December 2019 were tested by conventional microbiological methods. The most common acquired carbapenemases genes were determined by real-time PCR using commercial kits (Central Research Institute of Epidemiology, Russia).

Results. The tested isolates included 180 (39.1%) isolates of *K. pneumoniae*, 87 (18.9%) – *E. coli*, 101 (22.0%) – *A. baumannii* and 92 (20.0%) – *P. aeruginosa*. *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates exhibited the high resistance rates to cefotaxime – 96.7% and 71.2%, to ceftazidime – 95.5% and

54.0%, and to cefepime – 95.5% and 54.0%, respectively. ESBL production was detected in 35.0% and 78.2% of *K. pneumoniae* and *E.coli* isolates, respectively. *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates were resistant to imipenem, meropenem, and ertapenem: 57.8% and 3.4%; 55.0% and 2.3%; 60.0% and 4.6%, respectively. Carbapenemase production was detected in 27.8% of *K. pneumoniae* and 4.6% of *E. coli* isolates. The most common beta-lactamases were metallo-beta-lactamases (NDM) and serine carbapenemases (OXA-48). *A. baumannii* isolates showed the high resistance rates to imipenem and meropenem (87.1% and 85.1%). The most common beta-lactamases were metallo-beta-lactamases (NDM) and serine carbapenemases (OXA-24/40 and OXA-23). *P. aeruginosa* isolates also showed the high resistance to carbapenems – imipenem (61.9%) and meropenem (58.7%). The most common beta-lactamases were metallo-beta-lactamases (VIM) and GES-5.

Conclusions. The results of this microbiological study indicate the extremely high prevalence of aerobic gram-negative bacteria in different infections. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates being resistant to third- and fourth-generation cephalosporins and carbapenems are particularly dangerous, especially due to production of ESBL and carbapenemases. The most clinically important are OXA and NDM beta-lactamases.

Введение

Инфекционные осложнения, вызванные грамотрицательными бактериями и, в частности, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются серьезной проблемой для современной медицины, оказывают существенное влияние на прогноз и исходы заболеваний, остаются нередкой причиной летальности больных в отделениях хирургического профиля и отделениях реанимации и интенсивной терапии [1]. Аэробные грамотрицательные бактерии в совокупности являются наиболее частыми возбудителями ИСМП в России на протяжении последних лет [2–4]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5], на сегодняшний день наиболее серьезную опасность для пациентов (особенно при таких жизнеугрожающих осложнениях, как инфекции кровотока и пневмония) представляют штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, представители порядка Enterobacterales, поскольку обладают множественной лекарственной устойчивостью. Для их лечения требуется дорогостоящее медицинское оборудование и лекарственные препараты. Распространение среди энтеробактерий бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) привело к тому, что при лечении тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, цефалоспорины практически полностью утратили свое значение. Место базовых препаратов при лечении тяжелых инфекций заняли карбапенемы. Полирезистентные бактерии получили возможность широкого распространения за пределы стационаров, тем самым вызывая тяжелые внебольничные инфекции и затрудняя проведение своевременной этиотропной антибактериальной терапии [6–10]. В сложившейся ситуации необходим комплекс мер для стационаров, направленных на рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов (АМП) и микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности. Программа, контролирующая ИСМП, обозначается как «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ) или управление антибиотикотерапией (Antibiotic stewardship) [11–13]. Клинические рекомендации предназначены в помощь врачам, чьей задачей является оптимизация применения АМП; специалистам стационаров, которые имеют возможность влиять на принятие решений по актуальным вопросам примене-

ния АМП: клиническим фармакологам, эпидемиологам, микробиологам (бактериологам) и, конечно же, главным врачам [14].

Цель данного исследования – оценить уровень резистентности (в том числе за счет продукции карбапенемаз и БЛРС) к карбапенемам и цефалоспорином III–IV поколения у грамотрицательных бактерий, выделенных от госпитализированных пациентов стационаров Ростова-на-Дону и области.

Материалы и методы

Получено 460 неповторяющихся изолятов грамотрицательных бактерий в результате плановых микробиологических исследований у госпитализированных пациентов в возрасте от 1 года до 85 лет из 11 отделений 8 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Ростова-на-Дону и области в период с апреля 2018 г. по декабрь 2019 г. включительно.

По источникам выделения и локализации инфекций изоляты распределились следующим образом: дыхательная система – 42,0%, кожа и мягкие ткани – 32,0%, брюшная полость – 14,0%, кровь – 6,0%, другие – 6,0% (Рисунок 1).

Клинические категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), установленных EUCAST, версия 9.0 [15]. Для контроля качества использовали следующие штаммы:

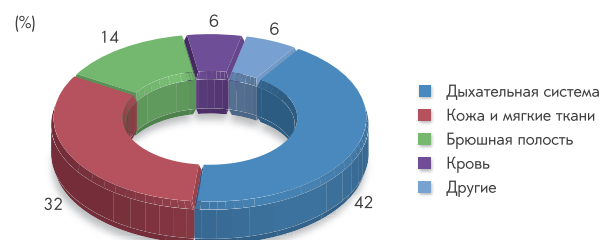


Рисунок 1. Распределение изолятов в зависимости от локализации инфекции

E. coli ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *P. aeruginosa* ATCC®27853.

Идентификацию вида микроорганизмов и определение чувствительности к АМП проводили на автоматическом анализаторе VITEK 2 (bioMérieux, Франция).

Заключение о продукции БЛРС делали по наличию или отсутствию синергизма между цефалоспорином III–IV поколения и клавулановой кислотой с помощью метода «двойных дисков». Были протестированы все штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Критерием отбора изолятов для выявления продуцентов карбапенемаз являлась резистентность или сниженная чувствительность к одному или нескольким карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему). Продукцию карбапенемаз для всех изолятов энтеробактерий с МПК меропенема > 0,128 мг/л определяли фенотипическим методом инактивации карбапенемов (СИМ) [16]. О продукции ферментов металло-бета-лактамаз (МБЛ) делали заключение по наличию синергизма между диском с ЭДТА и хотя бы одним из бета-лактамных антибиотиков (цефтазидимом, имипенемом, меропенемом). Тестирование на продукцию МБЛ проводилось для энтеробактерий с положительным результатом СИМ-теста, а также для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, резистентных хотя бы к одному из карбапенемов (имипенему, меропенему) [17]. Наличие наиболее распространенных генов приобретенных карбапенемаз определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR Acinetobacter-OXA-FL», «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Для контроля реакции использовали штаммы *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* с ранее установленной продукцией карбапенемаз.

Результаты

Было исследовано 460 изолятов грамотрицательных бактерий, 180 (39,1%) из которых составили *K. pneumoniae*, 87 (18,9%) – *E. coli*, 101 (22,0%) – *A. baumannii*, 92 (20,0%) – *P. aeruginosa* (Рисунок 2).

Представители порядка Enterobacterales

Долгое время наиболее значимой проблемой у энтеробактерий была резистентность к бета-лактамным антибиотикам за счет продукции БЛРС. Широкое распространение продуцентов БЛРС среди энтеробактерий

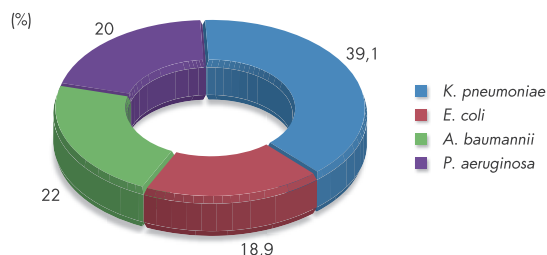


Рисунок 2. Частота встречаемости исследуемых изолятов грамотрицательных бактерий

привело к существенному снижению клинического значения и применения цефалоспоринов III–IV поколений. Следует отметить, что бактерии порядка Enterobacterales, продуцирующие БЛРС, часто проявляют ассоциированную резистентность к АМП других классов, в частности, фторхинолонам, аминогликозидам, ко-тримоксазолу. В сложившейся сложной ситуации надежными средствами антибактериальной терапии долгое время оставались карбапенемы, однако ситуация принципиально изменилась после появления ферментов карбапенемаз.

Исследуемые штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* проявляли высокий уровень резистентности к цефалоспорином III–IV поколения, в частности, к цефотаксиму – 96,7% и 71,2%, цефтазидиму – 95,5% и 54,0%, цефепиму – 95,5% и 54,0% соответственно. При таком высоком уровне резистентности к цефалоспорином продукция БЛРС была выявлена у 35,0% и 78,2% изолятов *K. pneumoniae* и *E. coli* соответственно.

Частота резистентности к имипенему, меропенему и эртапенему у штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* составила 57,8% и 3,4%, 55,0% и 2,3%, 60,0% и 4,6% соответственно. Продукция карбапенемаз была выявлена у 27,8% штаммов *K. pneumoniae* и 4,6% штаммов *E. coli*.

Частота встречаемости продуцентов БЛРС и карбапенемаз среди штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* представлена в Таблице 1.

По результатам молекулярно-генетических исследований наиболее распространенными детерминантами резистентности оказались металло-бета-лактамазы (NDM) и сериновые карбапенемазы (OXA-48). Особое внимание вызвали штаммы с наличием нескольких генов резистентности (Таблица 2).

Таблица 1. Частота встречаемости продуцентов БЛРС и карбапенемаз среди штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*

Микроорганизм	Всего изолятов	Механизмы резистентности	Количество изолятов	%
<i>K. pneumoniae</i>	180	БЛРС	63	35,0
		Карбапенемазы	50	27,8
<i>E. coli</i>	87	БЛРС	68	78,2
		Карбапенемазы	4	4,6

Таблица 2. Генетические детерминанты резистентности у штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*

Микроорганизм	Всего изолятов	Маркеры резистентности	Количество изолятов	%
<i>K. pneumoniae</i>	180	БЛРС	59	32,8
		OXA-48	30	16,7
		NDM + OXA-48	8	4,4
		NDM + OXA-48 + БЛРС	4	2,2
		NDM	8	4,4
<i>E. coli</i>	87	БЛРС	68	78,2
		NDM	2	2,3

По данным нашего исследования, с ростом встречаемости карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* (25,5%) существенно снизилась частота продуцентов БЛРС (32,8%). Выявлено только 2,2% изолятов с сочетанной продукцией карбапенемаз (NDM + OXA-48) и БЛРС. В остальных случаях продуценты карбапенемаз проявляли резистентность к цефалоспорином III–IV поколения без продукции БЛРС. Вероятно, данный феномен связан со сложностью детекции БЛРС в присутствии карбапенемаз фенотипическими методами.

В отношении штаммов *E. coli* по-прежнему сохраняется высокая частота продуцентов БЛРС (78,2%) и низкая частота продуцентов карбапенемаз (2,3%).

A. baumannii

Список препаратов для лечения инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, очень ограничен из-за низкой природной чувствительности к большинству бета-лактамов антибиотиков. Длительное время исключение составляли имипенем и меропенем, которые и являлись основными препаратами для эмпирической терапии. Однако в последнее время ситуация с резистентностью к карбапенемам изменилась в сторону роста.

По нашим данным, резистентность штаммов *A. baumannii* к имипенему и меропенему в стационарах Ростова-на-Дону и области составляет 87,1% и 85,1% соответственно. Гены приобретенных карбапенемаз молекулярного класса D, относящиеся к OXA-24/40 и OXA-23 были выявлены у 56,8% и 15,9% изолятов. У 2 изолятов *A. baumannii* (2,3%) обнаружено одновременное наличие генов бета-лактамаз OXA-24/40 и OXA-23. Гены МБЛ группы NDM были обнаружены у 25,0% изолятов *A. baumannii* (Таблица 3). Согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016», были обнаружены гены БЛРС группы GES-1 у 53 (5,4%) изолятов *A. baumannii* из 7 городов России, включая Ростов-на-Дону [4].

Таблица 3. Частота встречаемости и типы карбапенемаз у штаммов *A. baumannii*

Микро-организм	Всего изолятов	Типы карбапенемаз	Кол-во изолятов	%
<i>A. baumannii</i>	88	OXA-24/40	50	56,8
		OXA-23	14	15,9
		OXA-24/40 + OXA-23	2	2,3
		NDM	22	25,0

Все 88 изолятов *A. baumannii*, проявляя резистентность к карбапенемам (имипенему и/или меропенему), являлись продуцентами различных типов карбапенемаз, в том числе МБЛ группы NDM. Согласно последним опубликованным данным многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015–2016» [4], ранее МБЛ группы NDM среди штаммов *A. baumannii* в России фактически не встречались.

P. aeruginosa

P. aeruginosa является одним из наиболее частых возбудителей различных нозокомиальных инфекций и также

обладает сниженной природной чувствительностью ко многим АМП. Это способствовало тому, что препаратами для эмпирической терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, долгое время оставались карбапенемы (кроме эртапенема) [18].

По нашим данным, резистентность к карбапенемам (имипенему и меропенему) в стационарах Ростова-на-Дону и области проявляли соответственно 61,9% и 58,7% изолятов. Из 57 изолятов, протестированных на наличие генов резистентности, у 28 (49,1%) обнаружены гены приобретенных МБЛ группы VIM. Серинные карбапенемазы группы GES-5 были выявлены у 3 изолятов (5,3%) при тестировании в рамках многоцентрового совместного исследования в НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск, Россия).

Таблица 4. Частота встречаемости и типы карбапенемаз у штаммов *P. aeruginosa*

Микро-организм	Всего изолятов	Типы карбапенемаз	Количество изолятов	%
<i>P. aeruginosa</i>	57	VIM	28	49,1
		GES-5	3	5,3

Резистентность к карбапенемам, предположительно обусловленная другими механизмами (эффлюкс, инактивация, хромосомные мутации, модификация мишени, снижение проницаемости мембраны), имела место у 26 (45,6%) изолятов.

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности аэробных грамотрицательных бактерий в инфекционных процессах различной локализации. Особую опасность представляют штаммы *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, проявляющие резистентность к цефалоспорином III–IV поколения и карбапенемам [19–20].

Исследование позволило установить, что резистентность к цефалоспорином и карбапенемам реализуется с помощью различных механизмов. Наиболее важными и представляющими особую опасность являются карбапенемазы, а именно ферменты групп OXA и NDM. Гены этих ферментов были обнаружены у *K. pneumoniae* (OXA-48 и NDM) и *Acinetobacter* spp. (OXA-40 и NDM). Наиболее распространенным типом МБЛ, способных гидролизовать практически все клинически значимые бета-лактамы антибиотиков, являлись ферменты группы NDM.

Исследование позволило выявить рост доли карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* (25,5%). Среди штаммов *E. coli* сохраняется высокая частота продукции БЛРС (78,2%) и низкая частота встречаемости карбапенемаз (2,3%).

Очень высокая распространенность различных детерминант резистентности усложняет выбор антибиотиков для эмпирической терапии и требует проведения постоянного микробиологического мониторинга в каждом стационаре с использованием современных методов

микробиологической диагностики и критериев определения чувствительности к АМП.

Благодарность

Авторы выражают благодарность профессору, главному научному сотруднику лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России Златник Е.Ю. за научное и интеллектуальное редактирование.

Литература

1. Alyokhin A.V., Arutyunov G.P., Bagnenko S.F., Bayalieva A.Zh., Zhuravleva M.V., Kaprin A.D., et al. Council of experts resolution on the use of inhibitor-protected beta-lactams in the treatment of community-acquired and nosocomial infections, 11 February, 2019, Moscow. *Antibiotiki i himioterapija*. 2019;64(1-2):34-36. Russian. (Алехин А.В., Арутюнов Г.П., Багненко С.Ф., Баялиева А.Ж., Журавлева М.В., Каприн А.Д. и соавт. Резолюция совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищенных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(1-2):34-36.) DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10006
2. Edelstein M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015-2016». Russian. (Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН 2015-2016". *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2):160-170.) DOI: 10.36488/смс.2019.2.160-170
3. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН 2015-2016". *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/смс.2019.2.147-159
4. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):171-180. Russian. (Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН 2015-2016". *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):171-180.) DOI: 10.36488/смс.2019.2.171-180
5. TOWARDS ACCESS 2030. WHO Medicines and Health Products Programme Strategic Framework 2016-2030. P. 34. Available at: www.who.int/medicines/publications/towards_access2030/en/. Accessed June 1, 2020.
6. Kutsevalova O.Y., Pokudina I.O., Rozenko D.A., Martynov D.V., Kaminsky M.Y. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):91-96. Russian. (Куцевалова О.Ю., Покудина И.О., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Каминский М.Ю. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91-96.) DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-3
7. Ortenberg E.A., Shpilkina L.V., Khokhlyavina R.M. Clinical significance and dynamics of antibiotic resistance of non-fermenting gram-negative bacteria in a multidisciplinary hospital (local data). *Universitetskaja medicina Urala*. 2017;3(4):32-34. Russian. (Ортенберг Э.А., Шпилкина Л.В., Хохлявина Р.М. Клиническая значимость и динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных неферментирующих бактерий (НГОБ) в многопрофильном стационаре (локальные данные). *Университетская медицина Урала*. 2017;3(4):32-34.)
8. Kozlova N.S., Mokrova E.V., Barancevich E.P., Barancevich N.E. Antimicrobial resistance of non-fermenting gram-negative bacteria in a multidisciplinary hospital. In: "Innovations in medical, pharmaceutical, veterinary and ecological microbiology". St. Petersburg, March 30-31, 2017. Russian. P. 162-163. (Козлова Н.С., Мокрова Е.В., Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е. Антибиотикорезистентность неферментирующих грамотрицательных бактерий в многопрофильном стационаре. В сборнике: «Инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии». Всероссийская научно-практическая конференция. Санкт-Петербург, 2017. С. 162-163.)
9. Tonko O.V. Problems of prevention of emergence and spread of infections caused by gram-negative bacteria with multiple drug resistance in children's hospitals. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija*. 2019;8(4):593-602. Russian. (Тонко О.В. Проблемы профилактики возникновения и распространения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, в детских стационарах. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2019;8(4):593-602.)
10. Shalekenov B.U., Bisekenova A.L., Ramazanova B.A., Adambekov D.A., Shalekenov S.B. Species structure and molecular genetic characteristics of antibiotic-resistant strains of gram-negative microorganisms isolated from patients of the urological department. *Urologija*. 2018;1:77-83. Russian. (Шалекенов Б.У., Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Адамбеков Д.А., Шалекенов С.Б. Видовая структура и молекулярно-генетическая характеристика антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов урологического отделения. *Урология*. 2018;(1):77-83.) DOI: 10.18565/urology.2018.1.77-83
11. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Eliseeva E.V. Strategic and tactical issues of the rational use of antibacterial drugs in a hospital. In: *Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practitioners*. 2nd Ed. M.: Littera, 2015. P. 421-436. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. В кн.: *Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей*. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Литтерра, 2015. С. 421-436.)
12. Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B., et al. Antibiotic stewardship program for inpatient care. *Clinical guidelines for Moscow hospitals*. *Consilium Medicum*. 2017;(19):15-51. Russian. (Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.В., Брико Н.И., Брусиная Е.Б. и соавт. Программа stewardship для стационарного лечения. *Клинические рекомендации для московских больниц*. *Consilium Medicum*. 2017;(19):15-51. Russian.)

- дов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum*. 2017;(19):15-51.)
13. Ageevets V.A., Lazareva I.V., Sidorenko S.V. The problem of resistance to carbapenem antibiotics: the spread of carbapenemases in the world and Russia, epidemiology, diagnosis, treatment options. *Farmateka*. 2015;14(307):9-16. Russian. (Ареевец В.А., Лазарева И.В. Сидоренко С.В. Проблема устойчивости к карбапенемным антибиотикам: распространение карбапенемаз в мире и России, эпидемиология, диагностика, возможности лечения. *Фарматека*. 2015;14(307):9-16.)
 14. Kutsevalova O.Yu., Kit O.I., Panova N.I., Rozenko D.A., Yakubenko S.V., Gevorkyan Yu.A., et al. Modern trends in antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial infections in the Rostov region. *Antibiotiki i himioterapija*. 2018;63(11-12):24-30. Russian. (Куцевалова О.Ю., Кит О.И., Панова Н.И., Розенко Д.А., Якубенко С.В., Геворкян Ю.А. и соавт. Современные тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(11-12):24-30.)
 15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 9.0., 2019. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints. Accessed: August 01, 2019.
 16. van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and lowcost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLoS One*. 2015;10:e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690
 17. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X.Y., Wang M., et al. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo- β -lactamase. *Nat Commun*. 2019;10(1):3517. DOI: 10.1038/s41467-019-11503-3
 18. Bassetti M., Vena A., Croxatto A., Righi E., Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context*. 2018;7:212527. DOI: 10.7573/dic.212527
 19. Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidim-avibakam: new "rules of the game" against multidrug-resistant gramnegative bacteria. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(1):24-34. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):24-34.) DOI: 10.36488/стмас.2018.1.24-34
 20. Solomenny A.P., Zubareva N.A., Goncharov A.E. Genotypic analysis of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2015;17(4):297-300. Russian. (Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е. Генотипический анализ нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(4):297-300.)