

УДК [616.98:579.8]-085.33.015.8(470)

Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в России

А.А. Мартинович

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Проведено исследование *in vitro* активности 13 антимикробных препаратов (амикацин, гентамицин, имипенем, левофлоксацин, меропенем, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, цефепим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цiproфлоксацин) в отношении 464 штаммов *Acinetobacter* spp., полученных из 30 стационаров 20 городов России в 2002–2004 гг., и 18 антимикробных препаратов (все вышеуказанные, а также дорипенем, колистин, нетилмицин, полимиксин В и тикарциллин/клавуланат) в отношении 333 штаммов *Acinetobacter* spp., полученных из 29 стационаров 20 городов России в 2006–2008 гг. Для всех 67 штаммов, резистентных к карбапенемам, проведено выявление металло- β -лактамаз и приобретённых ОХА-карбапенемаз. Отмечен

рост устойчивости нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. к подавляющему большинству антимикробных препаратов. Наиболее активными в 2006–2008 гг. были колистин, полимиксин В, имипенем, дорипенем, цефоперазон/сульбактам, меропенем и нетилмицин, чувствительными к которым оказались 100, 99,7, 97,3, 92,7, 89,7, 85,5 и 78,2% штаммов соответственно. Выявлено 20 случаев нозокомиальных инфекций, вызванных ОХА-23-продуцирующими и ОХА-58-продуцирующими штаммами *Acinetobacter* spp., в различных городах России, что является неблагоприятным фактором в прогнозе резистентности к карбапенемам в будущем.

Ключевые слова: *Acinetobacter* spp., антибиотикорезистентность, карбапенемазы.

Resistance Trends and Epidemiology of *Acinetobacter* Infections in Russia

А.А. Martinovich

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

In vitro activity of 13 antimicrobials (amikacin, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, piperacillin, piperacillin/tazobactam) against 464 *Acinetobacter* spp. strains, isolated in 30 departments of 20 Russian cities in 2002–2004, and 18 antimicrobials (listed above, plus doripenem, colistin, polymyxin B, netilmicin and ticarcillin/clavulanic acid) against 333 *Acinetobacter* spp. strains, isolated in 29 departments of 20 Russian cities in 2006–2008 was

investigated. MBL and acquired CHDL detection among 67 carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. was performed. An increase of antimicrobial resistance to almost all classes of antimicrobials was found among nosocomial *Acinetobacter* spp. The most active drugs in 2006–2008 were: colistin, polymyxin B, imipenem, doripenem, cefoperazone/sulbactam, meropenem and netilmicin with 100, 99.7, 97.3, 92.7, 89.7, 85.5 and 78.2% susceptible strains, respectively. Twenty nosocomial infections cases caused by OXA-23- and OXA-58-producing *Acinetobacter* strains in different regions were detected.

Key words: *Acinetobacter* spp., antimicrobial resistance, carbapenemases.

Контактный адрес:

Алексей Александрович Мартинович

Эл. почта: alex.martinovich@antibiotic.ru

Введение

С момента начала регистрации нозокомиальных инфекций наиболее частыми их возбудителями были грамположительные бактерии [1–7]. В последние десятилетия, с увеличением числа препаратов, активных в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, на первый план в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций стали выступать грамотрицательные бактерии [8–13]. Одной из групп таких бактерий, привлекающей особое внимание с точки зрения их распространённости и антибиотикорезистентности, является группа неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. Из них наибольшее значение, безусловно, имеет синегнойная палочка, вторую позицию занимают представители рода *Acinetobacter*, главным образом *A. baumannii* [11–15]. При этом частота нозокомиальных инфекций, вызванных ацинетобактерами, неуклонно растёт во всем мире. Так, если в 80-е годы прошлого столетия регистрировались единичные случаи заболеваний, вызванных *Acinetobacter* spp. [16–19], то к настоящему времени бактерии этой группы являются причиной до 10% нозокомиальных инфекций как в странах Европы, так и в РФ [20]. С первых описаний *Acinetobacter* в качестве нозокомиального патогена в 70-е годы характеризовался высокой резистентностью ко многим известным антибиотикам [18, 21–25], причём распространённость резистентности приобретает всё большие масштабы [1, 26–28]. Как следствие этого, заболевания, вызванные данным родом микроорганизмов, сопровождаются высоким уровнем летальности (например, при бактериемиях – до 75% [29–33]).

В последние годы представители рода *Acinetobacter* характеризуются высокой частотой устойчивости практически ко всем группам антибактериальных препаратов [15, 34–36]. Во многих случаях фактически единственной группой антибиотиков, сохраняющих активность, являются карбапенемы. Вместе с тем увеличивается количество зарубежных сообщений о выделении карбапенеморезистентных нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. [29, 34–39]. Причины такой резистентности разнообразны и включают изменение проницаемости наружной клеточной мембраны [40–42], эффлюкс [29, 43], продукцию приобретённых карбапенемаз (металло- β -лактамаз [44–51], OXA-карбапенемаз [37, 52–56]), гиперпродукцию видоспецифических β -лактамаз (OXA-51 и родственных ферментов у *A. baumannii*) [37, 48, 57, 58]. Наиболее значимым из известных механизмов резистентности к карбапенемам является продук-

ция приобретённых карбапенем-гидролизующих β -лактамаз класса D (CHDL): OXA-23-, OXA-40-подобных карбапенемаз и OXA-58, а также металло- β -лактамаз (MBL), таких как IMP и VIM.

Данные о распространённости этих ферментов среди нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в России до настоящего времени отсутствовали. В связи с этим, целью данного исследования явилось определение основных тенденций в изменении уровня антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных в многопрофильных стационарах РФ в 2002–2004 гг. и 2006–2008 гг., с выявлением механизмов устойчивости к карбапенемам у выделенных штаммов.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа: 1-й этап – 2002–2004 гг., 2-й этап – 2006–2008 гг. и основывалось на данных проектов «РЕЗОРТ» и «РЕВАНШ» соответственно.

В исследование включались клинически значимые штаммы микроорганизмов, полученные от пациентов с нозокомиальными инфекциями. Повторные изоляты одного и того же вида от одного пациента в исследования не включались. География исследования представлена на рис. 1.

Всего было изучено 464 и 333 нозокомиальных штамма *Acinetobacter* spp., выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в периоды с 2002 по 2004 гг. и с 2006 по 2008 гг. соответственно. Города, участвовавшие во втором этапе исследования, расположены в 7 федеральных округах России, что, по нашему мнению, позволяет с высокой долей достоверности экстраполировать полученные данные на всю страну в целом. В исследование включался любой вид клинического материала, предпочтение отдавалось в норме стерильному. Все штаммы были идентифицированы в локальных лабораториях с помощью принятых методик и реидентифицированы в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) с помощью ручных (API 20NE, bioMerieux, Франция) и автоматических (VITEK2, bioMerieux, Франция и BD Phoenix, Becton Dickinson, США) биохимических систем идентификации микроорганизмов.

Определение чувствительности проводилось в центральной лаборатории методом последовательных двукратных разведений в агаре Мюллера–Хинтон в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI). Для интерпретации результатов определения чувствительности использованы критерии CLSI 2009 г. [59]. Чувствительность к дорипенему, выраженная в его МПК, оценивалась в



Рис. 1. Центры-участники исследования.

соответствии с критериями для имипенема и меропенема ($Ч \leq 4$ мг/л, $P \geq 16$ мг/л).

Для выявления продукции металло-бета-лактамаз использовали фенотипический метод двойных дисков с ЭДТА и молекулярно-генетический метод (ПЦР в режиме реального времени), описанные ранее [60].

Для идентификации генов приобретенных ОХА-карбапенемаз трех основных генетических групп – ОХА-23, ОХА-40 и ОХА-58 – использовали метод мультиплексной ПЦР с 3 парами праймеров (табл. 1). Дизайн праймеров осуществляли с учетом специфичности и консервативности участков их связывания для генов каждой из 3 перечисленных групп CHDL.

ПЦР смеси объемом 25 мкл содержала: праймеры (0,6 ммоль каждого), дНТФ (200 мкмоль каждого), 1,5 мкмоль $MgCl_2$, 1,5 ед Taq-F ДНК-полимеразы (Интерлабсервис, Россия), 0,5 мкл раствора SYBR Green I (1:1000 в ДМСО, BioGene, Великобритания) и 2 мкл бактериальной ДНК, при-

готовленной путем температурного лизиса (99 °С в течение 20 мин) бактериальных клеток (3–5 изолированных колоний) в ТЕ буфере. Амплификацию проводили в термоциклере Rotor-Gene 2000 (Corbett Research, Австралия) согласно следующему протоколу: начальная денатурация при 95 °С (15 мин) и 30 циклов денатурации при 95 °С (20 с), отжиг праймеров при 61 °С (20 с) и элонгация при 72 °С (30 с).

Результаты исследования и обсуждение

Из всех полученных штаммов подавляющее большинство составили представители вида *A. baumannii* – 458 (98,7%) и 327 штаммов (99%) в периоды 2002–2004 гг. и 2006–2008 гг. соответственно. Другими видами были: в 2002–2004 гг. – по 2 штамма *A. calcoaceticus* и *A.woffii*, 1 штамм *A. haemolyticus*, 1 штамм идентифицировать до вида не удалось; в 2006–2008 гг. – 2 штамма *A.woffii* и 1 штамм *A. junii*.

Таблица 1. ПЦР-праймеры, использованные для детекции генов ОХА-карбапенемаз

Название генов ОХА-карбапенемаз	Последовательность, 5'-3'	Мишень	Длина ПЦР продукта, пн
ОХА-23-F ОХА-23-R	TTTCTTTCTGGTTGTACGGTTCA CATTTCTGACCGCATTTCCA	<i>bla</i> _{ОХА-23} -родственные гены	498
ОХА-40-F ОХА-40-R	GATGAAGCTCAAACACAGGGTG TTTCCATTAGCTTGCTCCACC	<i>bla</i> _{ОХА-40} -родственные гены	587
ОХА-58-F ОХА-58-R	GGGCTTGTGCTGAGCATAGT CGTAGAGCAATATCATCACCAGC	<i>bla</i> _{ОХА-58} -родственные гены	739

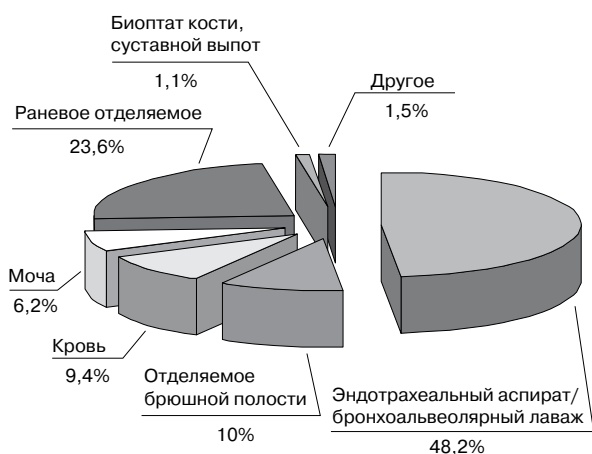


Рис. 2. Клинический материал, из которого были выделены штаммы *Acinetobacter* spp.

Наиболее частой локализацией ацинетобактеров являлись дыхательные пути, откуда была получена практически половина всех штаммов, и раневое отделяемое – четверть штаммов; 10% штаммов было получено из отделяемого брюшной полости и примерно столько же (9,4%) из крови (рис. 2).

Суммарные данные по чувствительности изученных микроорганизмов представлены в табл. 2. Полученные данные свидетельствуют о повышении частоты резистентности к большинству антимикробных препаратов за исследуемый период. Единственным антибиотиком, к которому наблюдалось незначительное снижение резистентности, является гентамицин. Доля нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных) к гентамицину штаммов снизилась за исследуемый промежуток времени на 4,5% (с 88,8% в 2002–2004 гг. до 84,3% в 2006–2008 гг.). Однако, принимая во внимания сохраняющийся высокий уровень устойчивости к этому антибиотику, данное снижение резистентности не является значимым.

В группе аминогликозидов, помимо гентамицина, была изучена также активность амикацина и нетилмицина. Резистентность к первому препарату за изученный промежуток времени возросла с 65,1 до 79,1%. Наиболее высокую активность среди аминогликозидов и, в целом, среди всех исследованных препаратов, продемонстрировал нетилмицин. В 2006–2008 гг. нечувствительными к нему были 21,8% штаммов, причем 13,9% проявляли только умеренную резистентность.

Все изученные незащищенные цефалоспорины III поколения, одна из наиболее широко применяемых в стационарах группа антибиотиков [61], характеризовались крайне низкой активностью в отношении исследованных штаммов. В 2006–2008 гг. к каж-

дому из трёх препаратов этой группы (цефтазидим, цефоперазон и цефотаксим) было нечувствительно более 95% нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. Несмотря на то что цефоперазон и цефтазидим считаются препаратами с выраженной активностью против грамотрицательных неферментирующих бактерий [62], в действительности практически все штаммы *A. baumannii* оказываются устойчивыми к ним вследствие продукции видоспецифических цефалоспориноаз (ADC) [63]. Из незащищенных цефалоспоринов наибольшую активность проявлял препарат IV поколения – цефепим. Однако и к нему резистентность в последние годы выросла с 63,4% нечувствительных штаммов в 2002–2004 гг. до 81,2% в 2006–2008 гг. Наиболее же активным препаратом группы цефалоспоринов являлся ингибиторозащищенный препарат – цефоперазон/сульбактам: в 2002–2004 гг. нечувствительными к нему были 2,4% штаммов, в 2006–2008 – 10,3% штаммов. Следует отметить, что эффект данной комбинации обусловлен высокой аффинностью сульбактама к пенициллинсвязывающему белку ацинетобактера, т.е. с собственной активностью ингибитора в отношении данного микроорганизма.

Группа фторхинолонов была представлена двумя препаратами – ципрофлоксацином и левофлоксацином. Оба они также проявили низкую активность против изученных штаммов. Если к 2004 г. резистентными к ципрофлоксацину были 72,8% штаммов, то к 2008 г. она выросла на 17,5% и составила 90,3%. Частота нечувствительности к левофлоксацину к 2004 г. составляла 62,3%, а к 2008 г. возросла до 85,7% штаммов.

В группе пенициллинов была изучена активность трёх препаратов: двух защищенных – пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата, одного незащищенного – пиперациллина. В 2002–2004 гг. число нечувствительных к пиперациллину штаммов составило 91,2%, а в 2006–2008 гг. практически все изученные штаммы (97,3%) оказались нечувствительны к этому препарату. В 2002–2004 гг. добавление ингибитора бета-лактамаз несколько повышало активность пиперациллина – количество нечувствительных штаммов составило 74,2%, но к 2008 году эта цифра выросла до 89,4%, тем самым приблизив пиперациллин/тазобактам к показателям незащищенного пиперациллина. Активность тикарциллина/клавуланата изучалась только для штаммов, выделенных в 2006–2008 гг. Его *in vitro* активность была незначительно выше таковой пиперациллина и пиперациллина/тазобактама. Нечувствительными к нему оказались 80,9% штаммов, при этом 41,5% обладали высокими уровнями резистентности.

Таблица 2. Распределение нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* по величине МПК антимикробных препаратов

Антибактериальный препарат	Годы	МПК, мг/л															МПК _{30'} мг/л	МПК _{90'} мг/л	Доля штаммов в каждой группе, %		
																			Ч	УР	Р
		0,0313	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512					
Амикацин	2002-2004 2006-2008					3	4	46	81	22	6	21	37	97	102	45	128	256	34,9	4,5	60,6
Гентамицин	2002-2004 2006-2008				1	1	26	11	13	23	13	23	56	69	228		128	256	11,2	5,0	83,8
Дорипенем	2002-2004 2006-2008		1	1	10	41	102	100	51	21	2	1					2,0	4,0	92,7	6,4	0,9
Имипенем	2002-2004 2006-2008			4	41	63	225	103	17	1	3	6	0	1			1,0	2,0	97,6	0,2	2,2
Колистин	2002-2004 2006-2008		1	3	8	32	163	108	6	2	6	1					1,0	2,0	97,3	0,6	2,1
Левофлоксацин	2002-2004 2006-2008		17	25	63	19	7	44	49	86	144	10				8,0	16,0	37,7	10,6	51,7	
Меропенем	2002-2004 2006-2008		1	4	9	9	6	5	13	40	87	139	5	12		8,0	16,0	14,2	12,1	73,6	
Нетилимицин	2002-2004 2006-2008		1	1	34	105	159	102	38	6	7	3	1			1,0	4,0	96,3	1,3	2,4	
Пиперацillin	2002-2004 2006-2008				3	3	50	61	55	86	46	13	4	0	9		4,0	16,0	78,2	13,9	7,9
Пиперацillin/ тазобактам	2002-2004 2006-2008					1	22	18	8	15	133	267				256	256	8,8	5,0	86,2	
Полмиксин Б	2002-2004 2006-2008					69	8	5	3	35	52	100	93	99		64	256	25,9	32,8	41,4	
Тикарциллин/ клавуланат	2002-2004 2006-2008				57	233	29	10	1							0,5	1,0	99,7		0,3	
Цефепим	2002-2004 2006-2008			1	0	5	2	12	42	158	12	22	19	57		16,0	256	18,8	47,9	33,3	
Цефоперазон	2002-2004 2006-2008					1	4	6	23	26	6	6	6	311		256	256	2,4	5,0	92,7	

Окончание табл. 2 на с. 118

Окончание табл. 2

Антибактериальный препарат	Годы	МПК ₅₀ , мг/л											МПК ₉₀ , мг/л											Ч	УР	Р				
		0,0313	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512	4,0	8,0	16,0	32,0	64,0	128,0	256,0				≥512,0			
Цефоперазон/сульбактам	2002–2004			1		30	24	162	92	56	88	2	0	1													16	97,6	1,7	0,6
	2006–2008		1		2	5	7	65	103	41	72	7															32	89,7	8,2	2,1
Цефотаксим	2002–2004							8	23	28	17	160	203														256	6,7	11,4	81,9
	2006–2008						1	5	6	7	6	1	302														256	3,6	2,7	93,6
Цефгазидим	2002–2004					2	2	21	43	46	102	160	62	10													64	24,6	22,0	53,4
	2006–2008							5	7	4	90	60	23	74													256	4,8	27,3	67,9
Ципрофлоксацин	2002–2004							16	18	47	36	4	19	42	12	14	74	177									128	26,3	0,9	72,8
	2006–2008		5					3	11	8	6	4	3	17	19	13	53	193									128	8,5	1,2	90,3

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы.

Карбапенемы характеризовались высокой активностью на протяжении обоих временных промежутков исследования. В 2002–2004 гг. тестировались два препарата – имипенем и меропенем, они характеризовались сходной активностью в этот период времени – 2,4 и 3,6% резистентных штаммов соответственно. Однако к 2008 году количество нечувствительных к меропенему штаммов возросло до 14,5%, в то время как имипенем сохранил свою активность (2,7% нечувствительных штаммов). Активность более нового препарата этой группы – дорипенема была изучена только в отношении штаммов, выделенных в 2006–2008 гг. Нечувствительность к нему проявляли 7,3% штаммов, причём практически все они (6,4%) были умеренно резистентны.

Полимиксины являются одной из старейших групп антибиотиков, однако они не использовались широко в клинической практике в течение последних 30 лет. В данном исследовании именно эти препараты проявили наибольшую *in vitro* активность в отношении нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. Все штаммы оказались чувствительны к полимиксину Е (колистину), а к полимиксину Б был резистентным только один штамм (0,3%). Оба препарата этой группы были протестированы лишь в отношении штаммов, выделенных в 2006–2008 гг.

Ситуация, сложившаяся в России, выглядит неоднозначно в сравнении с зарубежными странами. Например, сравнение данных по России с данными, полученными в рамках международного исследования MYSTYC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) в 2006 г. в Европе [64] и ранее (в 2002–2004 гг.) в различных регионах мира [65], свидетельствует о более высокой частоте резистентности ацинетобактеров к большинству антимикробных препаратов в России. В то же время следует отметить, что в нашей стране карбапенемы сохраняют значительно более высокую активность. Сравнительные данные по резистентности к основным антибактериальным препаратам приведены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, резистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. к карбапенемам в мире выросла более чем в 1,5 раза. По данным зарубежных авторов, наиболее эффективным и эпидемиологически значимым механизмом резистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. является продукция приобретённых карбапенемаз: CHDL, относящихся к генетическим группам OXA-23, OXA-40 и OXA-58, а также MBL IMP- и VIM-типов. Эпидемиология и распространённость этих ферментов существенно отличаются в разных странах.

Таблица 3. Показатели резистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в России и зарубежных странах (в рамках международных, европейских и российских исследований)

Антибиотики	«РЕЗОРТ», Россия (2002–2004 гг.)	«MYSTIC», (2002–2004 гг.)	«РЕВАНШ», Россия (2006–2008 гг.)	«MYSTIC», Европа (2006 г.)
	Доля (в %) нечувствительных штаммов			
Амикацин	65,1	Не исследован	79,1	28,6
Гентамицин	88,8	48,1	84,3	Не исследован
Имипенем	2,4	25,3	2,7	42,5
Меропенем	3,7	23,9	14,5	43,4
Пиперациллин/тазобактам	74,2	60,2	89,4	65,1
Цефтазидим	75,4	61,9	95,2	68,8
Ципрофлоксацин	73,7	59,5	91,5	67,9

Например, в Бразилии выделены ферменты группы ОХА-23-подобных карбапенемаз [53]; во Франции и Испании – ОХА-58 и ОХА-40-подобных [66–68]; в Португалии – ОХА-40-подобных [69]; в Китае – ОХА-23-подобных и ОХА-58 [70]. Сообщения о выделении МБЛ-продуцирующих штаммов также появляются в различных странах мира [44–51].

Учитывая особое значение приобретенных карбапенемаз, нами была исследована их распространенность среди нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp., нечувствительных хотя бы к одному из двух карбапенемов - имипенему или меропенему (табл. 4). Всего исследовано 67 штаммов, из них: 17 – собранных в период с 2002 по 2004 гг. (3,7% от общего числа ацинетобактеров за указанный период времени), и 50 штаммов, полученных в 2006–2008 гг. (15,2% соответственно). Необходимо отметить, что нечувствительные к карбапенему штаммы характеризовались множественной антибиотикорезистентностью. Так, все они были нечувствительны к пиперациллину, цефотаксиму, цефоперазону, цефтазидиму и ципрофлоксацину, большинство было также нечувствительно к аминогликозидам. У исследованных штаммов не

было выявлено продукции MBL, однако CHDL были обнаружены у 20 (30%) карбапенеморезистентных штаммов, из которых 11 были получены в 2002–2004 гг. и 9 – в 2006–2008 гг. Из них 3 штамма, выделенных в 2002 и 2004 гг., продуцировали ОХА-23-подобные ферменты, остальные 17 – карбапенемазу ОХА-58. Несмотря на то что эти две группы микроорганизмов слишком малы для сравнения, хотелось бы отметить, что продукция ОХА-23-подобных ферментов в меньшей степени влияла на фенотипическую экспрессию резистентности к карбапенемам, чем продукция ОХА-58. Так, для всех продуцентов ферментов группы ОХА-23 МПК меропенема и имипенема была ≤ 8 мг/л, а среди продуцентов ОХА-58-карбапенемазы только один штамм имел МПК меропенема 8 мг/л, все остальные характеризовались МПК ≥ 16 мг/л для обоих препаратов.

Известно, что резистентность к карбапенемам, вызванная продукцией приобретенных карбапенемаз ОХА-типа, может быстро распространяться в нозокомиальной среде как за счет передачи плазмид между различными штаммами *Acinetobacter* spp., так и за счет передачи штаммов-продуцентов

Таблица 4. МПК для карбапенеморезистентных штаммов *Acinetobacter* spp.

«РЕЗОРТ»	Меропенем			
	8	16	32	64
Имипенем	1	1	1	
	4	4		
	8	1		
	16	1	1	
	32		5	1
	128			1

«РЕВАНШ»	Меропенем			
	4	8	16	32
Имипенем	0,5	1		
	1	7	1	
	2	26	1	
	4	5		
	8	2		
	16		5	1
	32			1

Примечание. Тёмные ячейки: МПК, мг/л; на пересечении – число штаммов.

CHDL. В 2002–2004 гг. в России ОХА-продуцирующие ацинетобактеры были получены из г. Иркутска (2 штамма, продуценты ОХА-23), г. Новосибирска (3 штамма, продуценты ОХА-58) и двух центров г. Москвы (1 продуцент ОХА-23 в одном центре и 5 продуцентов ОХА-58 в другом). В 2006–2007 гг. 2 ОХА-58-продуцирующих штамма были повторно получены из того же стационара г. Москвы, 4 штамма были получены из г. Новосибирска, но из другого стационара, и 3 штамма были из г. Екатеринбурга.

Таким образом, CHDL-продуцирующие штаммы были получены из географически удалённых центров. Вызванные такими штаммами инфекции являлись спорадическими или проявлялись в виде

локальных вспышек, эпидемиологически несвязанных между собой. Возможным исключением является циркуляция продуцентов ОХА-58 в нескольких стационарах Новосибирска на протяжении длительного периода времени. Тем не менее, сам факт идентификации карбапенемазопродуцирующих нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в различных регионах позволяет предположить вероятность нарастания устойчивости к карбапенемам у данной группы микроорганизмов в России в ближайшем будущем и является особенно тревожным на фоне крайне высокой устойчивости ацинетобактеров к антибактериальным препаратам других классов.

Литература

1. Reacher, M.H., A. Shah, D.M. Livermore, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000;320:213-6.
2. Krueger W.A., Unertl K.E. New treatment option for gram-positive infections in critically ill patients - overview over linezolid. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37(4):199-204.
3. Beltrón M.A., Rodriguez E., Sorvik D. et al. Clinical and epidemiological study of adult patients with positive blood cultures. *Medicina (B Aires)* 2002; 62(1):13-9.
4. Cormican M.G., Jones R.N. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. Enterococci, staphylococci and nonpneumococcal streptococci. *Drugs* 1996; 51 (Suppl 1):6-12.
5. Jones R.N., Low D.E., Pfaller M.A. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33(2):101-12.
6. Rubinstein E., Bompert F. Activity of quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl A):139-43.
7. Wade J.J. *Enterococcus faecium* in hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(2):113-9.
8. Jones R.N., Kirby J.T., Rhomberg P.R. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61(2):203-13.
9. Meatherall B.L., Gregson D., Ross T., Pitout J.D., Laupland K.B. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Am J Med* 2009; 122(9):866-73.
10. Willemsen I., Mooij M., van der Wiel M., et al. Highly resistant microorganisms in a teaching hospital: the role of horizontal spread in a setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(12):1110-7.
11. Aly N.Y., Al-Mousa H.H., Al Asar el S.M. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. *Med Princ Pract* 2008; 17(5):373-7.
12. Hortal J., Mucoz P., Cuerpo G., Litvan H., Rosseel P.M., Bouza E; European Study Group on Nosocomial Infections; European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care* 2009; 13(3):R80.
13. Bartoszko-Tyczkowska A., Gaszyński W., Baranowska A., Tyczkowska-Sierón E. Nosocomial infection control in intensive therapy. *Anesthesiol Intens Ter* 2008; 40:232-6.
14. Seifert H., Baginski R., Schulze A., Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 279:544–52.
15. Van Looveren M., Goossens H. and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:684-704.
16. Glew R.H., Moellering R.C. Jr., Kunz L.J. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): clinical and laboratory studies. *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56(2):79-97.
17. Gaughan M., White P.M., Noble W.C. Skin as a source of *Acinetobacter/Moraxella* species. *J Clin Pathol*. 1979; 32(11):1193.
18. Crues J.V., Murray B.E., Moellering R.C. *In vitro* activity of three tetracycline antibiotics against *Acinetobacter calcoaceticus* subsp. *anitratum*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16(5):690-2.
19. Emori T.G., Gaynes R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:428-42.
20. Hanberger H., Garcia Rodriguez J.A., Gobernado M., et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999; 281:67-71.
21. Murray B.E., Moellering R.C. Aminoglycoside-modifying enzymes among clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus* subsp. *anitratum* (*Herellea vaginicola*): explanation

- for high-level aminoglycoside resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15(2):190-9.
22. Seifert H., Baginski R., Schulze A., Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:750-3.
 23. Traub W.H., Spohr M. Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter* species (*A. baumannii*, *A. haemolyticus*, genospecies 3, and genospecies 6). *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1617-9.
 24. Vila J., Marcos A., Marco F., et al. *In vitro* antimicrobial production of β -lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:138-41.
 25. Shi Z.Y., Liu P.Y., Lau Y., Lin Y., Hu B.S., Shir J.-M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24:81-5.
 26. Giamarellou H., Antoniadou A., Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(2):106-19.
 27. Paton R.H., Miles R.S., Hood J., Amyes S.G.B. ARI-1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 2:81-8.
 28. Montefour K., Frieden J., Hurst S., et al. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit Care Nurse* 2008; 28(1):15-25.
 29. Federico Perez, Andrea M. Hujer, Kristine M. Hujer et al. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(10):3471-84
 30. Wisplinghoff H., Edmond M.B., Pfaller M.A., Jones R.N., Wenzel R.P., Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000; 31:690-7
 31. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., Montravers P., Novara A., and Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-8
 32. Chastre J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24(1):69-78.
 33. Lizaso D., Aguilera C.K., Correa M., et al. Nosocomial bloodstream infections caused by gram-negative bacilli: epidemiology and risk factors for mortality. *Rev Chilena Infectol* 2008; 25(5):368-73.
 34. Pournaras S., Iosifidis E., Roilides E. Advances in antibacterial therapy against emerging bacterial pathogens. *Semin Hematol*. 2009; 46(3):198-211.
 35. Naas T.M., Levy C., Hirschauer H., Marchandin and P. Nordmann. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4826-9.
 36. Dizbay M., Altuncekic A., Sezer B.E., Ozdemir K., Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(1):29-32.
 37. Park Y.K., Choi J.Y., Jung S.I., et al. Two distinct clones of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Korean hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64(4):389-95.
 38. McCracken M., DeCorby M., Fuller J., et al. Identification of multidrug- and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Canada: results from CANWARD 2007. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(3):552-5.
 39. Jamal W., Salama M., Dehrab N., Al Hashem G., Shahin M., Rotimi V.O. Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2009; 72(3):234-42.
 40. Fernandez-Cuenca F., L. Martinez-Martinez M.C. Conejo J.A. Ayala, E.J. Perea, and A. Pascual. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob. Chemother* 2003; 51:565-74.
 41. Clark R.B. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. *J Antimicrob. Chemother* 1996; 38:245-51.
 42. Limansky, A.S., Mussi M.A., and Viale A.M.. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4776-8.
 43. Huang L., Sun L., Xu G., Xia T. Differential susceptibility to carbapenems due to the AdeABC efflux pump among nosocomial outbreak isolates of *Acinetobacter baumannii* in a Chinese hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62(3):326-32.
 44. Mostachio A.K., van der Heidjen I.M., Rossi F., Levin A.S., Costa S.F. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding Oxa and metallo-beta-lactamases in carbapenem resistant *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 2009; 58(Pt 11):1522-4.
 45. Uma Karthika R., Srinivasa R.R., Sahoo S., et al. Phenotypic and genotypic assays for detecting the prevalence of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a South Indian tertiary care hospital. *J Med Microbiol* 2009; 58:430-5.
 46. Irfan S., Zafar A., Guhar D., Ahsan T., Hasan R. Metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit patients of a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26(3):243-5.
 47. Ikonomidis A., Ntokou E., Maniatis A.N., Tsakris A., Pournaras S. Hidden VIM-1 metallo-beta-lactamase phenotypes among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2008; 46(1):346-9.
 48. Wroblewska M.M., Towner K.J., Marchel H., Luczak M. Emergence and spread of carbapenem-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a tertiary-care hospital in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(5):490-6.
 49. Ait El Kadi M, Aghrouch M, Sefar M, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*

- isolates resistant to imipenem by production of metallo-beta-lactamase. *Med Mal Infect* 2006; 36(7):386-9.
50. Tognim M.C., Gales A.C., Penteadó A.P., Silbert S., Sader H.S. Dissemination of IMP-1 metallo- beta -lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(7):742-7.
51. Gallego L., Canduela M.J., Sevillano E., Pujana I., Calvo F., Umaran A., Martín G. Carbapenemase detection in *Acinetobacter baumannii* clones resistant to imipenem. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(5):262-6.
52. Adams-Haduch J.M., Paterson D.L., Sidjabat H.E., et al. Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates at a tertiary medical center in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(11):3837-43.
53. Carvalho K.R., Carvalho-Assef A.P., Peirano G., Santos L.C., Pereira M.J., Asensi M.D. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:25-8.
54. Castanheira M., Mendes R.E., Rhombert P.R., Jones R.N. Rapid emergence of blaCTX-M among *Enterobacteriaceae* in U.S. Medical Centers: molecular evaluation from the MYSTIC Program (2007). *Microb Drug Resist* 2008; 14(3):211-6.
55. Coelho J., Woodford N., Afzal-Shah M., Livermore D. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:756-8.
56. Da Silva G.J., Quinteira S., Birtolo E., et al. Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* clone in the Iberian Peninsula. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(1):255-8.
57. Turton J.F., Ward M.E., Woodford N., Kaufmann M.E., Pike R., Livermore D.M., Pitt T.L. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett.* 2006; 258(1):72-7.
58. Turton J.F., Woodford N., Glover J., Yarde S., Kaufmann M.E., Pitt T.L. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8):2974-6.
59. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 19th Informational Supplement; M100-S19;29(3).
60. Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Степанова М.Н. Металло-бета-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2007; 9(3):211-8.
61. Научный отчет по исследованию госпитального потребления системных АМП в РФ. (2006 г.) НИИАХ ГОУ ВПО СГМА Росздрава.
62. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 3-е издание. Смоленск, МАКМАХ, 2007.
63. Perez F., Hujer A.M., Hujer K.M., Decker B.K., Rather P.N., Bonomo R.A. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(10):3471-84.
64. Turner P.J. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(2):185-92.
65. 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(4):265-71.
66. Héritier C., Poirel L., Aubert D., Nordmann P. Genetic and functional analysis of the chromosome-encoded carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-40 of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(1):268-73.
67. Poirel L., Marquie S., Héritier C., Segonds C., Chabanon G., Nordmann P. OXA-58, a novel class D {beta}-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(1):202-8.
68. Ruiz M., Marti S., Fernandez-Cuenca F., Pascual A., Vila J. High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(12):1192-8.
69. Quinteira S., Grosso F., Ramos H., Peixe L. Molecular epidemiology of imipenem-resistant *Acinetobacter haemolyticus* and *Acinetobacter baumannii* isolates carrying plasmid-mediated OXA-40 from a Portuguese hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9):3465-6.
70. Tan X.S., Liu Y., Han X.P. Preliminary investigation of the molecular mechanisms of imipenem-resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Xi'an. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(7):1393-6.