

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

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

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

В исследование было включено 284 клинических нозокомиальных штамма *S. aureus*, выделенных в 2011–2012 гг. от пациентов, госпитализированных в 25 стационарах 18 городов различных регионов России. Чувствительность к 19 антимикробным препаратам была определена методом двукратных серийных разведений в соответствии с рекомендациями EUCAST (Ver. 4.0 2014). Из 284 включенных в исследование штаммов 190 (66,9%) являлись метициллинорезистентными (MRSA). Наибольшей активностью обладали гликопептиды (ванкомицин) и оксазолидиноны (линезолид), к которым были чувствительны все исследованные штаммы. Также высокую активность продемонстрировали даптомицин, фузидин, мупироцин, ко-тримоксазол и тигециклин: чувствительными

к первым трём препаратам были 99,6%, к ко-тримоксазолу — 97,2%, к тигециклину — 95% штаммов. Остальные антибиотики проявляли низкую или умеренную активность — от 30,6% для ципрофлоксацина до 85,2% для рифампицина. Штаммы MRSA отличались существенно более низкой чувствительностью, по сравнению с MSSA, к гентамицину (24,7% vs 94,7%), клиндамицину (53,7 vs 96,8%), рифампицину (78,9% vs 97,9%), тетрациклину (46,8% vs 91,5%), хлорамфениколу (16,8% vs 85,1%), цефтаролину (57,9% vs 100%), ципрофлоксацину (1,6% vs 89,4%) и эритромицину (42,6% vs 89,4%).

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции, MRSA.

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

* Астанина М.А., Жданова О.А., Большаева 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., Хохлявина Р.М. (Тюмень), Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Матвеев А.С. (Якутск), Палютин Ш.Х., Власова А.В., Ершова М.Г. (Ярославль), Лебедева М.С., Феоктистова Л.В. (Новосибирск), Гордеева С.А., Долинина В.В., Чернявская Ю.Л. (Мурманск), Багин В.А., Розанова С.М., Первалова Е.Ю. (Екатеринбург).

Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Staphylococcus aureus* 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

In total 284 clinical nosocomial *S. aureus* strains isolated in 2011–2012 from patients hospitalized in 25 hospitals in 18 Russian cities were included in the study. Susceptibility to 19 antimicrobials was assessed by serial dilution method in accordance with EUCAST recommendations (ver. 4.0 2014). Methicillin-resistance rate was 66.9%. Antimicrobials with the highest activity with no resistance detected were vancomycin and linezolid. Other highly *in-vitro* active antimicrobials were daptomycin (99.6%), fusidic acid (99.6%), mupirocin (99.6%),

co-tromoxazole (97.2%), and tigecycline (95%). MRSA were substantially less susceptible compare with MSSA to gentamicin (24.7% vs 94.7%), clindamycin (53.7 vs 96.8%), rifampicin (78.9% vs 97.9%), tetracycline (46.8% vs 91.5%), chloramphenicol (16.8% vs 85.1%), ceftazidime (57.9% vs 100%), ciprofloxacin (1.6% vs 89.4%), and erythromycin (42.6% vs 89.4%).

Key words: *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, nosocomial infections, MRSA.

Введение

По результатам проведенного в 2011–2012 гг. исследования МАРАФОН, доля *Staphylococcus aureus* в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций 16,7% ($n=284$). Сходные показатели (19,5%) распространенности нозокомиальных инфекций, вызванных *S. aureus*, были получены в сопоставимом по дизайну исследовании, проведенном в РФ в 2006–2008 гг. [1].

Основной проблемой антибиотикорезистентности *S. aureus* является устойчивость к β -лактамам антибиотикам. Так, в проведенных ранее многоцентровых российских исследованиях частота метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) составила от 33,4% в 2001–2002 гг. до 54,4% — в 2006–2008 гг. [2–5]. Несмотря на наличие целого ряда препаратов, обычно активных в отношении MRSA, к ним также возможно развитие устойчивости [6–8].

Целью данного исследования явилось изучение *in vitro* активности антимикробных препаратов в отношении клинических нозокомиальных штаммов *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов в различных регионах России в 2011–2012 гг.

Материал и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование включены бактериальные изоляты, представители вида *Staphylococcus aureus* ($n=284$), полученные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций МАРАФОН в 25 стационарах 18 городов России (Воронежа, Екатеринбург, Ижевск, 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 микробиологических лабораториях клинических центров — участников исследования. Все включенные в исследование изоляты были расценены как нозокомиальные. Распределение исследованных изолятов в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций представлено на рис. 1. В центральной лаборатории (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) проводилась реидентификация 100% штаммов, оценка соответствия штаммов критериям включения/исключения и определение чувствительности к антимикробным препаратам.

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

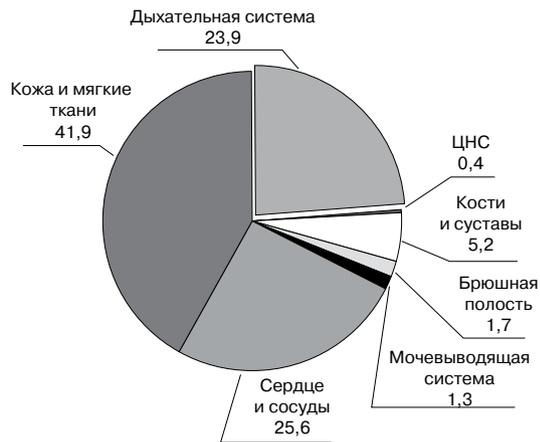


Рис. 1. Распределение нозокомиальных изолятов *Staphylococcus aureus* в зависимости от локализации инфекции, %

Видовая идентификация и хранение изолятов.

Все исследованные изоляты были идентифицированы 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). Изоляты хранили в низкотемпературном холодильнике при температуре –70 °С в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Определение чувствительности ко всем антибактериальным препаратам, кроме тигециклина, проводили методом двукратных серийных разведений в агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания) [9,10], а к тигециклину – методом двукратных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания), в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к антибактериальным препаратам (EUCAST, www.eucast.org) и стандартов ISO 20776–1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010 [11, 12]. Категории чувствительности изолятов к антибактериальным препаратам определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), установленных EUCAST [13]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штамм *Staphylococcus aureus* ATCC®29213.

Результаты исследований

Результаты определения чувствительности (распределение МПК, МПК₅₀, МПК₉₀, % штаммов по категориям чувствительности) всех протестированных штаммов *S. aureus*, метициллинорези-

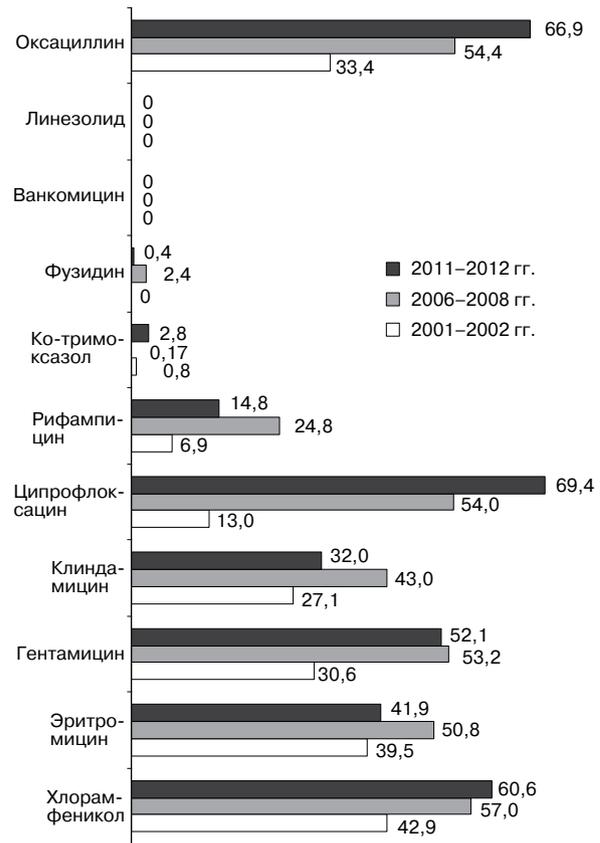


Рис. 2. Нечувствительность (P+УР) нозокомиальных изолятов *S. aureus* к антибактериальным препаратам* в России по данным многоцентровых исследований НИИИХ/МАКМАХ, %.

* данные по чувствительности к даптомицину, тигециклину и цефтаролину не приведены ввиду того, что активность этих препаратов в исследованиях 2001–2002 гг. и 2006–2008 гг. не определялась.

стентных штаммов и метициллинорезистентных штаммов представлены в табл. 1–3.

В отношении общей популяции включённых в исследование штаммов (табл. 1) из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали гликопептиды (ванкомицин) и оксазолидиноны (линезолид), к которым были чувствительны все исследованные штаммы. Также высокую активность продемонстрировали даптомицин, фузидин, мупироцин, ко-тримоксазол и тигециклин: чувствительными к первым трём препаратам были 99,6%, к ко-тримоксазолу – 97,2%, к тигециклину – 95% штаммов. Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую или умеренную активность в отношении 30,6% штаммов (ципрофлоксацин) и 85,2% (рифампицин) (см. табл. 1).

Из 284 включённых в исследование штаммов 190 (66,9%) являлись метициллинорезистентными (MRSA), 94 (33,1%) – метициллиночувствительными (MSSA).

Таблица 1. Результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов *Staphylococcus aureus* (n=284)

Антибиотики	% штаммов микроорганизмов с указанием значения МПК, мг/л																% штаммов по категориям ¹			МПК, мг/л	
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Ванкомицин				10,2	22,9	62,3	4,6										100			1	1
Гентамицин			0,4	5,3	40,5	1,8				0,4	3,2	22,5	13,0	13,0			47,9	52,1		32	≥256
Даптомицин				34,6	65,0	0,4											99,6	0,4		1	1
Клиндамицин		7,7	57,0	3,2		0,4								0,7	31,0		68,0	32,0		0,125	≥512
Линезолид				3,9	2,1	29,9	48,9	15,1									100			2	4
Линкомицин ²				0,7	1,4	53,9	4,2	2,1	0,4	0,7	2,1	1,4	0,7	0,4	32,0		99,6	0,4		0,25	0,5
Мулироцин			31,0	29,2	38,0	1,4	0,4													64	≥256
Оксациллин			2,1	6,0	19,4	4,9	0,7		0,7	2,1	11,6	13,7	7,4	31,3			33,1	66,9		0,015	2
Рифампицин	81,7	3,5				1,1	4,6	0,7									85,2	14,8		8	64
Сульфаметоксазол ²								25,4	34,5	19,7	9,2	3,2	5,3		2,8					0,5	0,5
Тетрациклин				18,0	32,7	10,9	2,1			0,7	7,4	23,9	2,8	1,4			61,6	2,1	36,3	0,5	64
Тигециклин			20,6	57,4	17,0	4,6	0,4										95,0	5,0		0,5	1
Триметоприм ²			1,1	4,6	19,4	60,2	10,9	1,1		0,4	0,4	0,7	1,4							0,50	1
Триметоприм/сульфаметоксазол			82,0	8,5	4,9	1,1	0,7	1,1		0,7	0,4	0,7					97,2	1,1	1,8	0,06	0,125
Фузидин	6,3	50,4	25,4	16,9	0,4	0,4	0,4										99,6	0,4		0,06	0,25
Хлорамфеникол			0,4	1,4	26,4	9,9	33,8	26,8	1,4								39,4	60,6		64	128
Цефтаролин								22,2	16,5	3,9	2,8	40,8	12,0	1,1			71,8	28,2		1	2
Ципрофлоксацин				2,1	16,9	11,6	2,1	1,1	1,1	4,9	31,0	20,4	7,7	1,1			30,6	69,4		32	64,
Эритромицин			31,7	21,8	0,4	4,2	1,1	2,5	1,1	1,4	7,0	0,4	1,1	2,8	24,6		58,1	1,1	40,8	0,25	≥512

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3:

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

² Пограничные значения МПК не установлены EUCAST и CLSI.

Таблица 2. Результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов MRSA (n=190)

Антибиотики	% штаммов микроорганизмов с указанием значения МПК, мг/л																% штаммов по категориям ¹			МПК, мг/л	
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₃₀	МПК ₉₀
Ванкомицин				7,4	21,6	64,2	6,8										100			1	1
Гентамицин			0,5	1,6	22,1	0,5			0,5	3,7	3z2,1	19,5	19,5				24,7		75,3	64	256
Даптомицин				24,1	75,4	0,5											99,5		0,5	1	1
Клиндамицин		7,9	41,6	4,2		0,5						1,1	44,7				53,7		46,3	0,25	512
Линезолид				3,2	3,2	31,1	46,3	16,3									100			2	4
Линкомицин ²				0,5	1,1	36,8	5,8	3,2	0,5	1,1	2,6	3(1,6	1,1	45,8			99,5	0,5		32	512
Мушироцин			27,4	28,9	41,1	2,1	0,5													0,25	0,5
Оксациллин	75,8	3,2				1,6	6,8	1,1	1,1	3,2	17,4	20,5	11,1	46,8			78,9		100	128	256
Рифампицин											0,5	0,5	0,5	10,0						0,015	128
Сульфаметоксазол ²								21,6	37,4	17,9	8,9	4,2	6,3	3,7						8	64
Тетрациклин				16,8	25,3	4,7	3,2										46,8	3,2	50,0	2	64
Тигециклин			19,0	50,8	23,3	6,3	0,5					33,2	4,2	2,1			93,2		6,8	0,5	1
Триметоприм ²		1,1	4,7	23,2	58,4	7,4	1,1			0,5	0,5	1,1	2,1				95,8		4,2	0,5	1
Триметоприм/сульфаметоксазол		77,9	7,9	7,4	1,6		1,1	1,6	1,1			0,5	1,1				95,8	1,6	2,6	0,06	0,25
Фузидин	5,8	62,6	18,4	12,1		0,5	0,5										99,5		0,5	0	0,25
Хлорамфеникол						1,1	7,9	3,7	2,6	57,9	17,4	1,6					16,8		83,2	64	128
Цефтаролин				1,6	5,8	50,5	40,0	2,1									57,9		42,1	1	2
Ципрофлоксацин			21,1	15,8		1,6	0,5	1,1	7,4	46,3	30,5	11,6	1,1				1,6		98,4	32	128
Эритромицин						5,8	1,6	3,7	1,6	8,9	1,6	4,2	34,2				42,6	1,6	55,8	16	512

Таблица 3. Результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов MSSA (n=94)

Антибиотики	% штаммов микроорганизмов с указанием значения МПК, мг/л												% штаммов по категориям ¹			МПК, мг/л					
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Ванкомицин				16,0	25,5	58,5											100			1	1
Гентамицин				12,8	77,7	4,3					2,1	3,2					94,7	5,3		0,5	0,5
Даптомицин				55,9	44,1												100			0,5	1
Клиндамицин		7,4	88,3	1,1											3,2		96,8	3,2		0,125	0,125
Линезолид				5,3		27,7	54,3	12,8									100			2	4
Линкомицин ²				1,1	2,1	88,3	1,1				1,1	1,1			4,3		100			1	1
Мунироцин				38,3	29,8	31,9											100			0,25	0,5
Оксациллин				6,4	18,1	58,5	14,9	2,1									100			0,5	1
Рифампицин	93,6	4,3													2,1		97,9	2,1		0,015	0,015
Сульфаметоксазол ²								33,0	28,7	23,4	9,6	1,1	3,2		1,1				8	32	
Тетрациклин				20,2	47,9	23,4					1,1	2,1	5,3				91,5	8,5		0,5	1
Тигециклин				23,7	71,0	4,3	1,1										98,9	1,1		0,5	0,5
Триметоприм ²			1,1	4,3	11,7	63,8	18,1	1,1									100			0,5	1
Триметоприм/сульфаметоксазол			90,4	9,6													100			0,06	0,06
Фузидин	7,4	25,5	39,4	26,6	1,1												100			0,125	0,25
Хлорамфеникол								51,1	34,0	4,3	3,2	6,4	1,1				85,1	14,9		4	32
Цефтаролин		1,1	4,3	76,6	18,1												100			0,25	0,5
Ципрофлоксацин				6,4	51,1	31,9	5,3	3,2	1,1					1,1			89,4	10,6		0,5	2
Эритромицин				53,2	34,0	1,1	1,1			1,1	3,2	1,1			5,3		89,4	10,6		0,125	16

MRSA (см. табл. 2) отличались существенно более низкой чувствительностью по сравнению с MSSA к следующим антимикробным препаратам: гентамицину (24,7% vs 94,7%), клиндамицину (53,7 vs 96,8%), рифампицину (78,9% vs 97,9%), тетрациклину (46,8% vs 91,5%), хлорамфениколу (16,8% vs 85,1%), цефтаролину (57,9% vs 100%), ципрофлоксацину (1,6% vs 89,4%), эритромицину (42,6% vs 89,4%).

Заключение

Несмотря на то что по результатам проведённого исследования, роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций в РФ несколько снизилась по сравнению с 2006–2008 гг. (с 19,5 до 16,7%), проблема устойчивости данного возбудителя к антимикробным препаратам с течением времени наоборот возросла (рис. 2). Так, доля MRSA, составлявшая 33,4% в 2001–2002 гг. и 55,4% в 2006–2008 гг., в 2011–2012 гг. достигла 66,9%. Еще одной группой препаратов, к которой наиболее существенно возросла устойчивость, являются фторхинолоны. Так, если в 2001–2002 гг. и 2006–2008 гг. частота нечувствительных к ципрофлоксацину штаммов составляла 13 и 54% соответственно, то в 2011–2012 гг. эта цифра достигла 69,4%, причём почти все штаммы MRSA (98,4%) были устойчивы к данному препарату.

Несколько антимикробных препаратов, таких как ванкомицин, даптомицин, линезолид, ко-тримоксазол, фузидин, тигециклин, сохраняют высокую активность, в том числе в отношении MRSA. Тем не менее, отмечено появление устойчивых штаммов к перечисленным антибиотикам, кроме линезо-

лида и ванкомицина. Возможность приобретения устойчивости к линезолиду описана в литературе, а в проведенном исследовании для 6,8% штаммов MRSA МПК ванкомицина составила 2 мг/л.

Несмотря на то, что формально к новому анти-MRSA-цефалоспориному цефтаролину было чувствительно только 57,9% штаммов MRSA, распределение МПК данного препарата носило мономодальный характер, а максимальное значение его МПК составляло 4 мг/л. При этом число штаммов с такой величиной МПК составило всего 2,1%.

Литература

1. Kozlov R., Edelstain M., Kretchikova O., Ivanchik N., Sukhorukova M., Dekhnich A. Etiology of nosocomial bacterial infections in Russia. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008 Oct 25–28; Washington, DC, USA. Abstract K-4108.
2. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и соавт. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клин микроб и антимикроб химиотер 2002; 4:325-36.
3. Dekhnich A.V., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., Sukhorukova M.V., Stratchounski L.S. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of *Staphylococcus aureus* in Russian ICUs: Results of Multicenter Study. Proceedings of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 Sep 27-30; San Francisco, CA, USA. Abstract K-794.
4. Дехнич А.В., Никулин А.А., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008; 10(4):333-44.
5. Dekhnich A., Nikulin A., Ivanchik N., Kretchikova O., Kozlov R. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* nosocomial isolates in Russia: five-year trends. Proceedings of the 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2009 May 16-19; Helsinki, Finland. Abstract P1076.
6. Dabul A.N., Camargo I.L. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to tigecycline and daptomycin isolated in a hospital in Brazil. Epidemiol Infect 2014; 142(3):479-83.
7. Tian Y., Li T., Zhu Y., Wang B., Zou X., Li M. Mechanisms of linezolid resistance in staphylococci and enterococci isolated from two teaching hospitals in Shanghai, China. BMC Microbiol 2014; 14(1):292.
8. Mishra N.N., Bayer A.S., Weidenmaier C., et al. Phenotypic and genotypic characterization of daptomycin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: relative roles of *mprF* and *dlt* operons. PLoS One 2014; 9(9):e107426.
9. 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.
10. Andrews J.M. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother 2001 48(S1):5-16.
11. 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.
12. 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.
13. 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/).