

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014

Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Азизов И.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН»*

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

*Розанова С.М., Перевалова Е.Ю. (МАУ «КДЦ», Екатеринбург), Яранцева Н.З. (ГБУЗ СО «СОКПБ», Екатеринбург), Новикова Р.И., Молдовану М.Г. (БУЗ УР «ГКБ№9» МЗ УР, Ижевск), Валиуллина И.Р., Насыбуллова З.З. (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань), Архипенко М.В., Адонина Е.Э. (ГБУЗ «НИИ-ККБ№1» МЗ КК, Краснодар), Петрова Л.В., Нижегородцева И.А. (ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, Краснодар), Лазарева А.В., Крыжановская О.А. (ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва), Попов Д.А. (ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва), Земляной А.Б., Зубрицкий В.Ф. (ФКУЗ «ГКГ МВД России», Москва), Александрова И.А. (ФГАУ «ННПЦН им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва), Гордеева С.А., Чернявская Ю.Л. (ГБУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина», Мурманск), Кириллова Г.Ш. (ГАУЗ РТ «БСМП», Набережные Челны), Беккер Г.Г., Лебедева М.С. (НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Гл ОАО «РЖД», Новосибирск), Гордиенко С.П., Янова Е.В. (ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская ЦГБ», Ноябрьск), Попова Л.Д. (БУЗОО «ОКБ», Омск), Елохина Е.В. (ФГБОУ ВО «ОмГМУ», Омск), Маркелова Н.Н. (Пенза), Смолькова Ю.Е. (ГБУЗ «КБ№6 им. Г.А. Захарьина», Пенза), Аникина И.Н. (ГБУЗ «ДРБ», Петрозаводск), Щигорцева Н.Г. (НУЗ «ДКБ ОАО «РЖД» на станции Ростов-Главный», Ростов-на-Дону), Зыкова Т.А., Куцевалова О.Ю., Панова Н.И. (ФГБУ «РНИОИ Минздрава России», Ростов-на-Дону), Борисов А.М., Божкова С.А. (ФГБУ «Российский НИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург), Суборова Т.Н. (Санкт-Петербург), Полухина О.В. (ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, Санкт-Петербург), Кречикова О.И. (ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России, Смоленск), Щетинин Е.В. Алиева Е.В. (ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России, Ставрополь), Мартыанова Н.М. (ГБУЗ СО «ТГКБ №5», Тольятти), Вунукайнен Т.М. (ОГАУЗ «ГКБ №3 им. Б.И. Альперовича», Томск), Гудкова Л.В., Волковская И.В. (ОГАУЗ «ТОКБ», Томск), Хохлявин Р.Л., Хабибрахманова Д.Ф. (ГБУЗ ТО «ОКБ №1», Тюмень), Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А. (ГАУЗ «РКБ им Н.А. Семашко», Улан-Удэ), Молчанова И.В. (ГБУЗ «ЧОКБ», Челябинск), Шамаева С.Х., Портнягина У.С. (ГБУ РС (Я) «РБ№2-ЦЭМП», Якутск), Брызгалова В.И., Ядреева О.Н. (ГАУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ», Якутск).

Контактный адрес:

Михаил Владимирович Эйдельштейн
Эл. почта: Mikhail.Edelstein@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, госпитальные инфекции

Pseudomonas aeruginosa является самым частым среди всех видов бактерий возбудителем нозокомиальных инфекций в РФ. В данной статье представлены результаты оценки чувствительности к антибактериальным препаратам 743 изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 63 стационарах 22 городов России в 2013-2014 гг. Доля изолятов *P. aeruginosa* среди всех бактериальных возбудителей составила 19,6%. Нечувствительность к антисинегнойным цефалоспорином: цефепиму и цефтазидиму, проявляли 51,9% и 55,9% изолятов, к пиперациллину-тазобактаму – 57,9%, к карбапенемам: имипенему и меропенему, – 65,7% и 59,7% изолятов, соответственно. У 21,3% изолятов выявлена продукция металло-β-лактамаз (MBL), в т.ч. VIM – типа 20,7%, IMP-типа – 0,5%. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам: ципрофлоксацину (61,1%) и левофлоксацину (62,84%), и аминогликозидам: гентамицину (57,7%), амикацину (50,5%) и тобрамицину (46,4%). Наиболее высокую активность *in vitro* проявляли полимиксины: доля нечувствительных штаммов к колистину составила 2,6%, все изученные штаммы были чувствительны к полимиксину Б. Значения МПК фосфомицина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ECOFF 128 мг/л) у 29,4% изолятов. Фенотипом экстремальной резистентности (XDR) обладали 51,4% изолятов. Фенотип панрезистентности (PDR) был выявлен у 1 изолята.

Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014

Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Sheck E.A., Dekhnich A.V., Azizov I.S., Kozlov R.S. and the «MARATHON» study group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Mikhail V. Edelstein
E-mail: Mikhail.Edelstein@antibiotic.ru

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance, carbapenemases, nosocomial infections

Pseudomonas aeruginosa is the most abundant bacterial species causing nosocomial infections in Russia. In this paper, we report the data on antimicrobial susceptibility of 743 isolates of *P. aeruginosa* collected in 63 hospitals of 22 cities of Russia in 2013-2014 as part of the national multicenter surveillance study on antimicrobial resistance of nosocomial pathogens, «MARATHON». *P. aeruginosa* isolates comprised 19.6% of all bacterial nosocomial isolates. Among them, the non-susceptibility rates to main antipseudomonal β-lactams were: 51.9% to cefepime, 55.9% to ceftazidime, 57.9% to piperacillin-tazobactam, 65.7% to imipenem, and 59.7% to meropenem. Production metallo-β-lactamases was detected in 21.3% of the isolates: VIM-type – 20.7, IMP-type – 0.5%. Most of the isolates were insusceptible to fluoroquinolones: ciprofloxacin (61.1%) and levofloxacin (62.8%), and to aminoglycosides: gentamicin (57.7%), amikacin (50.5%), and tobramycin (46.4%). Polymyxins had the highest *in vitro* activity with non-susceptibility rates being as low as 2.6% to colistin and strains not sensitivity to polymyxin B were not detected. Twenty nine percent of the isolates had the MIC of fosfomycin exceeding the epidemiological cut-off value of 128 mg/l. Notably, 51.4% of the isolates were categorised as extensively drug-resistant (XDR) and pan-resistance (PDR) strain was detected in 1 case.

Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Азизов И.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН»

Введение

Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка) является одним из наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций. Доля изолятов *P. aeruginosa* (n=753) среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций (n=3954), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2013-2014 гг., составила 19,0%. Сходные показатели распространенности нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, были отмечены в аналогичных исследованиях, проведенных в РФ ранее: 23,0% в 2002-2004 гг., 26,3% в 2006-2007 и 20,2% в 2011-12 гг [1-5].

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем химиотерапии инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, является глобальный рост устойчивости к карбапенемам, в том числе связанный с распространением штаммов, продуцирующих металло-β-лактамазы (MBL) – ферменты, расщепляющие все β-лактамы антибиотики, кроме азтреонама [6, 7]. Помимо резистентности к β-лактамам, MBL-продуцирующие штаммы *P. aeruginosa* часто проявляют ассоциированную устойчивость к большинству не-β-лактамов антимикробных препаратов, включая аминогликозиды и фторхинолоны, за счет сцепления генетических детерминант устойчивости, что крайне осложняет выбор препаратов для лечения вызываемых ими инфекций. По данным ранее проведенных исследований во многих стационарах на всей территории РФ было выявлено эпидемическое распространение штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих MBL и обладающих устойчивостью ко всем классам антибиотиков, кроме полимиксинов [4, 8].

Материалы и методы исследования

Источники бактериальных изолятов. В исследование включены изоляты *P. aeruginosa* (n=743), собранные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 63 стационарах 22 городов России (Екатеринбурга, Ижевска, Казани, Краснодара, Москвы, Мурманска, Набережных Челнов, Новосибирска, Ноябрьска, Омска, Пензы, Петрозаводска, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Смоленска, Ставрополя, Тольятти, Томска, Тюмени, Улан-Удэ, Челябинска, Якутска) с января 2013 г. по декабрь 2014 г. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводилась в локальных клинических микробиологических лабораториях центров-участников исследования. Все включенные в исследование изоляты были расценены как нозокомиальные с учетом: 1) их вероятной этиологической значимости в развитии определенной инфекционной патологии и 2) соответствия формальным критериям нозокомиальной инфекции – инфекции, развившейся у пациента не менее чем через 48 часов после госпитализации, не находившейся в инкубационном периоде и не явившейся следствием предшествующей госпитализации. Распределение исследованных изолятов в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций представлено на рисунке 1. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам проводилась в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ, г. Смоленск).

Видовая идентификация и хранение изолятов. Все исследованные изоляты были идентифицированы до вида методом

матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации - времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compas 4.1.70 v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения «Score» ≥2,0 были использованы в качестве критерия надежной видовой идентификации. До проведения анализа изоляты хранили в заморозке при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона (Oxoid, Великобритания) в соответствии со стандартом ISO 20776 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [10, 11]. Категории чувствительности изолятов ко всем препаратам, кроме цефтазидима-авибактама, определяли в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Вер.2015-02 [12]. Для оценки чувствительности к комбинации азтреонама и авибактама использовали пограничные концентрации для азтреонама. Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму оценивали на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), установленных Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам EUCAST v 6.0 [13]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *P. aeruginosa* ATCC®27853.

Выявление карбапенемаз. Продукцию карбапенемаз определяли с помощью CIM-теста [14]. Наличие генов наиболее распространенных металло-β-лактамаз (MBL: VIM-, IMP- и NDM-типов) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (разработанных ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* из коллекции НИИАХ, продуцирующие известные карбапенемазы перечисленных типов, были использованы в качестве положительных контролей.

Результаты

Результаты оценки чувствительности нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* представлены в таблице 1. Нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму выявлена у 60,4% и 57,9% изолятов. Около половины изолятов были нечувствительны к антисинегнойным цефалоспорином: цефепиму (51,9%) и цефтазидиму (55,9%). Доля карбапенемостойчивых штаммов синегнойных палочек остается существенной, хотя и наблюдается тенденция к снижению, в сравнении с предыдущими исследованиями, проведенными в рамках проекта Марафон (Рис.2.). Нечувствительными к имипенему было 65,7% изолятов, к меропенему – 59,7%. Частота продукции металло-β-лактамаз (MBL) у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2013-2014 гг. составила 21,3%. Гены *bla_{VIM}* выявлены у 20,7% изолятов, таким образом MBL VIM-типа остаются наиболее распространенными на территории РФ

Таблица 1. Чувствительность нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* (n=743) к антибактериальным препаратам

Антибиотики	Количество штаммов микроорганизмов с указанием значения МПК, мг/л																Штаммов по категориям				МПК, мг/л	
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	НЧ	50%	90%	
Пиперациллин					0,7	1,1	1,5	12,5	9,8	7,1	9,5	118,4	25,3			39,7		60,4	60,4	64	256	
Пиперациллин-тазобактам					1,5	1,8	12,5	14,6	11,7	8,6	18,5	17,7	13,1			42,1		57,9	57,9	32	256	
Тикарциллин-клавуланат					2,6	1,4	0,1	0,4	3,5	17,8	10,6	12,8	50,6			8,2		91,8	91,8	256	256	
Цефтазидим			0,1		0,1	5,4	21,1	9,4	7,9	7,4	13,5	20,4	7,6	7,1		44,1		55,9	55,9	16	128	
Цефтазидим-авибактам (n=496)			1,4	0,4		13,9	24,8	11,5	9,1	7,7	11,1	11,7	4,8	3,6		61,1		38,9	38,9	4	64	
Цефепим			1,2		2,0	4,9	13,4	17,3	9,7	15,0	21,8	9,3	4,6	1,2		48,1		51,9	51,9	16	64	
Азтреонам		0,3		0,7	0,3	0,1	1,4	12,1	20,3	23,5	10,3	2,5	5,4			1,4	57,3	41,4	98,6	16	64	
Азтреонам-авибактам (n=496)			4,0	1,0	0,4	2,6	7,3	28,4	28,6	18,6	4,2	1,8	3,0			5,4	67,0	27,6	94,6	16	32	
Имипенем			0,1	0,3	2,6	11,0	11,8	8,5	10,0	15,2	5,4	4,7	30,5			34,3	10,0	55,7	65,7	16	128	
Меропенем			1,5	1,5	7,4	11,0	11,3	7,6	8,6	8,2	6,7	8,5	21,9	5,9		40,3	16,8	42,9	59,7	8	64	
Дорипенем (n=496)			4,2	13,1	8,0	12,3	4,8	9,0	1,6	1,5	1,6	6,1	37,8			38,9	6,5	54,6	61,1	4	32	
Гентамицин			17,3	16,5	13,5	3,7	2,7	1,2	1,4	4,0	6,4	12,7	20,8			42,3		57,7	57,7	8	256	
Тобрамицин					1,8	3,7	13,9	21,1	9,1	5,3	7,5	14,3	12,4	7,1		53,6		46,4	46,4	2	256	
Амикацин			2,5	2,2	13,1	7,9	13,3	4,1	3,0	3,7	18,2	9,5	3,3			49,5	5,3	45,2	50,5	16	256	
Ципрофлоксацин			1,2													38,9	4,1	57,0	61,1	8	64	
Фосфомицин ²					1,2				0,4	0,7	2,1	5,0	21,5	11,4	18,0	82,0		18,0	29,4	128	512	
Колистин			0,4	7,1	14,0	29,3	29,0	13,7	4,0	0,5	0,3	0,4	0,3	0,3		97,4		2,6	2,6	0,5	2	
Полимиксин Б			20,8	37,5	32,2	7,1	1,1									97,5	1,1	1,4	2,5	0,5	1	

Примечание. Здесь и в таб. 2:

- 1) Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность.
- 2) чувствительность оценивалась на основании ЕСOFF 128 мг/л

Таблица 2. Чувствительность MBL-продуцирующих нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* (n=97) к антибактериальным препаратам

Антибиотики	Количество штаммов микроорганизмов с указанием значения МПК, мг/л																Штаммов по категориям				МПК, мг/л	
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	НЧ	50%	90%		
Пиперациллин								0,6	9,5	24,9	35,5	29,6				0,6		99,4	128	256		
Пиперациллин-тазобактам								11,2	42,6	30,8	15,4						100	100	64	256		
Тикарциллин-клавуланат							0,6	0,6	8,3	28,4	47,9	9,5	4,7				100	100	256	256		
Цефтазидим						1,7	4,4	6,1	2,6	28,7	41,7	10,4	4,4			1,2		98,8	64	128		
Цефтазидим-авибактам							1,8	4,7	16,6	48,5	24,3	4,1			12,2		87,8	64	128			
Цефепим							0,6	3,6	7,1	34,3	44,4	5,3	2,4		6,5		93,5	32	64			
Азтреонам			1,7			0,9	0,9	14,8	37,4	36,5	3,5	1,7	2,6				45,6	54,4	32	64		
Азтреонам-авибактам								1,2	3,5	8,2	87,1				1,7		53,9	44,4	16	32		
Имипенем								0,6	11,8	68,6	18,9						1,2	98,8	128	128		
Меропенем							0,9	4,4	78,3								0,6	99,4	64	128		
Дорипенем						1,2	1,2	1,8	1,8		3,0	91,1			16,5		83,5	32	32			
Гентамицин					0,6	0,6	1,2	1,2	1,8	1,8	9,5	29,0	56,2		2,4		97,6	97,6	256	256		
Тобрамицин					0,6	1,2	2,4	1,2	3,0	11,2	24,9	34,9	13,6	7,1	5,3		3,0	91,7	128	256		
Амикацин						3,0	13,0	34,3	29,0	18,3	2,4						100	100	16	64		
Ципрофлоксацин			0,6					1,8	2,4	28,4	47,3	7,1	12,4		80,5		19,5	128	128	512		
Фосфомицин ²			9,5	13,6	29,6	36,1	6,5	2,4	0,6	0,6	1,2				97,6		2,4	2,4	0,5	2		
Колистин			26,0	33,7	36,1	1,8	1,2										1,2	1,2	0,5	2		
Полимиксин Б														0,6	97,6	1,2	1,2	1,2	0,5	1		

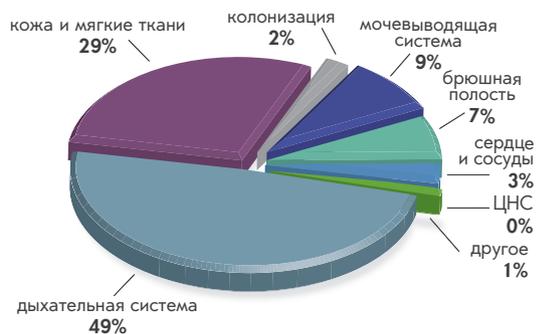


Рисунок 1. Распределение нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* в зависимости от локализации инфекции.

[4, 5, 9]. У 0,5% изолятов обнаружены гены MBL IMP-типа. Данные динамики устойчивости к карбапенемам и частоты продукции MBL у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ, полученные в ходе исследования «МАРАФОН», а также более ранних исследований, проведенных НИИАХ/МАКМАХ [3, 4, 5, 9], представлены на рисунке 2.

Среди не-β-лактамов наиболее высокую активность *in vitro* проявляли полимиксины: доля нечувствительных изолятов к колистину составила 2,6%, нечувствительных изолятов к полимиксину В выявлено не было.

Значения МПК фосфомицина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ECOFF 128 мг/л) у 29,4% изолятов.

В соответствии с принятыми международными критериями [15], фенотипом множественной резистентности (MDR – устойчивости к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям) обладали 618 (83,2%) изолята, фенотипом экстремальной резистентности (XDR – устойчивости к препаратам всех, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов) – 382 (51,4%) изолятов, включая подавляющее большинство (169 из 170) продуцентов MBL. Один штамм (0,1%) имел фенотип панрезистентности (PDR – устойчивости ко всем препаратам всех категорий). XDR изоляты, как правило, сохраняли чувствительность только к полимиксинам (n=595; 80,1%) и фосфомицину (n=207; 27,9%) (рис.3).

Результаты оценки чувствительности MBL-продуцирующих изолятов *P. aeruginosa* представлены в таблице 2.

Все продуценты MBL, за исключением единичных изолятов, проявляли устойчивость ко всем антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам, а также умеренную резистентность (45,6%) или резистентность (54,4%) к азтреонаму, очевидно вследствие наличия множественных дополнительных факторов устойчивости.

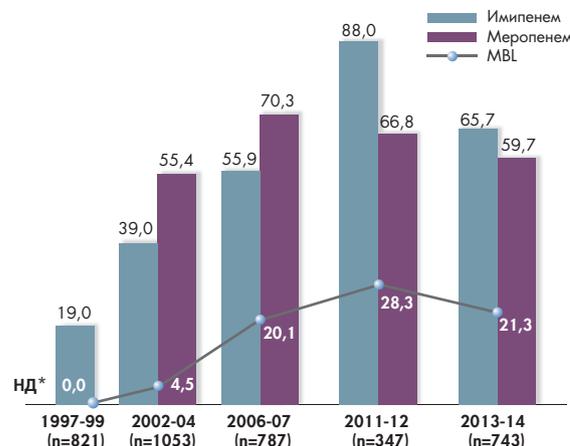


Рисунок 2. Динамика устойчивости* к карбапенемам и продукции MBL у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.

* % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных) изолятов
** НД – нет данных

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что *P. aeruginosa* (наряду с *Acinetobacter baumannii*) является наиболее «проблемным» возбудителем нозокомиальных инфекций в РФ с точки зрения выбора антибактериальной терапии.

Особое внимание обращает на себя формирующаяся тенденция к снижению доли как устойчивых к карбапенемам клинических изолятов *P. aeruginosa*, так и доли продуцентов карбапенемаз. Однако, проблема высокой встречаемости штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к антибиотикам группы карбапенемов остается актуальной: доля устойчивых изолятов к имипенему составила 55,7%, 10,0% изолятов проявляли умеренную резистентность. К меропенему были устойчивы 42,9% штаммов и 16,8% относились к группе умеренно-резистентных. В подавляющем большинстве случаев продуценты MBL проявляют устойчивость к антибиотикам всех классов, кроме полимиксинов.

Полимиксины (колистин и полимиксин В) в настоящее время являются единственной группой препаратов, распространенность устойчивости к которым среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* не превышает 5%.

Литература

1. Решедько ГК, Рябкова ЕЛ, Фаращук АН и соавт. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клин микробиол антимикроб химиотер 2006;8:243-59.
2. Решедько ГК, Рябкова ЕЛ, Кречикова ОИ и соавт. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008;10:96-112.
3. Skleenova E, Sukhorukova M, Timokhova A, Martinovich A, Savochkina J, Edelstein M, Kozlov R. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial Gram-negative bacteria in Russia over the last decade. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2012, Denver, CO, USA. Abstract C2-1092.
4. Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ, Шевченко ОВ и соавт. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012;14:132-52.

5. Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014;16:273-9.
6. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol* 2011;19:419-26.
7. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351-70.
8. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18(2):306-25.
9. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, D'souza JW, Tapalski DV, Azizov IS, Sukhorukova MV, Pavlukov RA, Kozlov RS, Toleman MA, Walsh TR. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:867-76.
10. 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.
11. 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.
12. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к Антимикробным препаратам». Версия 2015-02. Доступно по URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST breakpoints for ceftazidime-avibactam. Available at URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
14. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLOS One* 2015;10: e0123690.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.

References

1. Reshedko GK, Ryabkova EL, Faraschuk EN, et al. Non-fermenting Gram-negative nosocomial pathogens in Russian ICUs: Antimicrobial resistance problems. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2006;8:243-59.
2. Reshedko GK, Ryabkova EL, Kretchikova OI, et al. Antimicrobial resistance patterns of Gram-negative nosocomial pathogens in Russian ICUs. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2008;10:96-112.
3. Skleenova E, Sukhorukova M, Timokhova A, et al. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial Gram-negative bacteria in Russia over the last decade. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2012, Denver, CO, USA. Abstract C2-1092.
4. Edelstein MV, Skleenova EYu, Shevchenko OV, et al. Prevalence and molecular epidemiology of Gram-negative bacteria producing metallo-β-lactamases (MBLs) in Russia, Belarus and Kazakhstan *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2012;14:132-52.
5. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2014;16:273-9.
6. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol* 2011;19:419-26.
7. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351-70.
8. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
9. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:867-76.
10. 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.
11. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и in vitro диагностические тест-системы. 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. Клинические рекомендации «Определение чувствительности к антимикробным препаратам». Вер. 2015-02 Available at URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST breakpoints for ceftazidime-avibactam. Available at URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
14. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The Carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLOS One* 2015;10: e0123690.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.