

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014

Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., 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. (БУЗ СО «СОКПБ», Екатеринбург), Новикова Р.И., Молдовану М.Г. (БУЗ УР «КБ№9» МЗ УР, Ижевск), Валиуллина И.Р., Насыбуллова З.З. (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань), Архипенко М.В., Адонина Е.Э. (БУЗ «НИИ-ККБ№1» МЗ КК, Краснодар), Петрова Л.В., Нижегородцева И.А. (БУЗ «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. (ГОБУЗ «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. (БУЗ ЯНАО «Ноябрьская ЦГБ», Ноябрьск), Попова Л.Д. (БУЗОО «ОКБ», Омск), Елохина Е.В. (ФГБОУ ВО «ОмГМУ», Омск), Маркелова Н.Н. (Пенза), Смолькова Ю.Е. (БУЗ «КБ№6 им. Г.А. Захарина», Пенза), Аникина И.Н. (БУЗ «ДРБ», Петрозаводск), Шигорцева 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 «СтГМУ» Минздрава России, Ставрополь), Мартынова Н.М. (БУЗ СО «ТКБ №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. (БУЗ ТО «ОКБ №1», Тюмень), Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А. (ГАУЗ «РКБ им Н.А. Семашко», Улан-Удэ), Молчанова И.В. (БУЗ «ЧОКБ», Челябинск), Шамаева С.Х., Портнягина У.С. (ФБУ 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: антибиотикорезистентность, *Acinetobacter* spp., нозокомиальные инфекции

Acinetobacter baumannii и родственные виды (*Acinetobacter baumannii* complex), являются одними из наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций. В данной статье представлены результаты оценки чувствительности к антибактериальным препаратам 568 изолятов *Acinetobacter* spp., включая 542 *A. baumannii*, выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 31 стационаре 21 городе России в 2013-2014 гг. *Acinetobacter* spp. и, в частности, *A. baumannii* составили, соответственно, 14,4% и 13,7% всех выделенных бактериальных возбудителей. Нечувствительность к карбапенемам: меропенему, дозипенему и имипенему, проявляли, соответственно, 74,7%, 79,9% и 70,9% изолятов *A. baumannii*; у 63,5% изолятов *A. baumannii* выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группам ОХА-24/40 (39,7%), ОХА-23 (23,8%) и ОХА-58 (0,6%); причем у трех изолятов – одновременное наличие генов ОХА-24/40- и ОХА-23-подобных β-лактамаз. Большинство изолятов были также нечувствительны к ципрофлоксацину (98,0%), аминогликозидам: гентамицину (71,2%), амикацину (88,0%) и нетилицину (61,0%), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу (68,5%). Наиболее высокую активность *in vitro* проявлял колистин (1,9% резистентных изолятов). Значения МПК тигециклина и сульбактама превышали уровни эпидемиологических точек отсечения для штаммов «дикого типа» (ЕСOFF 1 мг/л и 4 мг/л) у 47,1% и 82,1% изолятов, соответственно. Фенотипом множественной резистентности (MDR) обладали 98,0% изолятов, а фенотипом экстремальной резистентности (XDR) – 64,4% изолятов *A. baumannii*.

Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014

Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shek E.A., Dekhnic A.V., 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: antimicrobial resistance, *Acinetobacter* spp., nosocomial infections

Acinetobacter baumannii and related species of the *A. baumannii* complex are the common and one of the most difficult-to-treat nosocomial pathogens. In this paper, we report the data on antimicrobial susceptibility of 568 isolates of *Acinetobacter* spp., including 542 *A. baumannii*, collected in 31 hospitals of 21 cities of Russia in 2013-2014 as part of the national multicenter surveillance study on antimicrobial resistance of nosocomial pathogens, «MARATHON». *Acinetobacter* spp. and, specifically, *A. baumannii* isolates comprised, respectively, 14.4% and 13.7% of all bacterial nosocomial isolates. In *A. baumannii*, the non-susceptibility rates to carbapenems were: 74.7% to meropenem, 79.9% to doripenem, and 70.9% to imipenem; the genes for acquired molecular class D carbapenemases were detected in 63.5% of isolates. Those included the genes for OXA-24/40-like (39.7%), OXA-23-like (23.8%) and OXA-58-like (0.6%) enzymes (three isolates carried simultaneously the genes for OXA-23- and OXA-24/40-like β-lactamases). Most of the isolates were insusceptible to ciprofloxacin (98.0%), to aminoglycosides: gentamicin (71.2%), amikacin (88.0%) and netilmicin (61.0%), and to trimethoprim/sulfamethoxazole (68.5%). Colistin had the highest *in vitro* activity with resistance rate being as low as 1.9%. A total of 47.1% and 82.1% isolates had the MICs of tigecycline and sulbactam exceeding the epidemiological cut-off values of 1 mg/l and 4 mg/l, respectively. Notably, 98.0% of the *A. baumannii* isolates were categorised as multidrug resistant (MDR) and 64.4% - as extensively drug-resistant (XDR).

Введение

Бактерии рода *Acinetobacter*, прежде всего, *A. baumannii* и, в меньшей степени, родственные виды, входящие в *A. baumannii* complex (*A. nosocomialis*, *A. pittii*), являются распространенными возбудителями нозокомиальных инфекций (НИ) [1, 2]. Доля изолятов рода *Acinetobacter* (n=568) среди всех бактериальных возбудителей НИ (n=3796), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2013-2014 гг., составила 14,4%. *A. baumannii* (13,7%) был третьим по частоте встречаемости видом после *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Таким образом, *A. baumannii* на протяжении ряда лет остается одним из ведущих возбудителей НИ в РФ [3-7].

A. baumannii и родственные виды обладают значительно более низкой природной чувствительностью к большинству β-лактамовых антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, по сравнению с представителями семейства Enterobacteriaceae. В связи с этим для лечения инфекций, вызванных данными возбудителями, обычно используются карбапенемы (кроме эртапенема) [2]. В то же время, отмечаемый в последнее время во многих странах рост приобретенной устойчивости к карбапенемам и антибиотикам других групп, определяет необходимость осуществления регулярного мониторинга чувствительности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. и, при необходимости, коррекции стратегии терапии вызываемых ими инфекций [2, 8, 9].

Материалы и методы исследования

Источники бактериальных изолятов. В исследование включены бактериальные изоляты рода *Acinetobacter* (n=568), собранные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей НИ (МАРАФОН) в 31 стационаре 21 города России (Екатеринбурга, Ижевска, Казани, Краснодара, Москвы, Мурманска, Набережных Челнов, Новосибирска, Ноябрьска, Омска, Пензы, Петрозаводска, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Смоленска, Тольятти, Томска, Тюмени, Улан-Удэ, Челябинска и Якутска) с января 2013 г. по декабрь 2014 г. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводились в локальных клинических микробиологических лабораториях центров-участников исследования. Все включенные в исследование изоляты

были расценены как нозокомиальные с учетом: 1) их вероятной этиологической значимости в развитии определенной инфекционной патологии и 2) соответствия формальным критериям НИ – 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 проводились в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (НИИХ, 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 Compass v.4.1.70 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использованы рекомендуемые значения «Score» $\geq 2,0$. Видовую идентификацию изолятов *A. baumannii* дополнительно подтверждали с помощью детекции генов видоспецифических β-лактамаз группы OXA-51 методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «Амплиценс® MDR Ab-OXA-FL» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы DTPPrime 5X1 (ДНК-Технология, Россия). До проведения анализа изоляты хранили в заморозке при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Определение чувствительности ко всем антибактериальным препаратам кроме тигециклина проводили методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона (Oxoid, Великобритания) в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [10, 11]. Категории чувствительности изолятов к антимикробным препаратам определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), установленных Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам EUCAST v. 6.0 [12] и российскими клиническими рекомен-

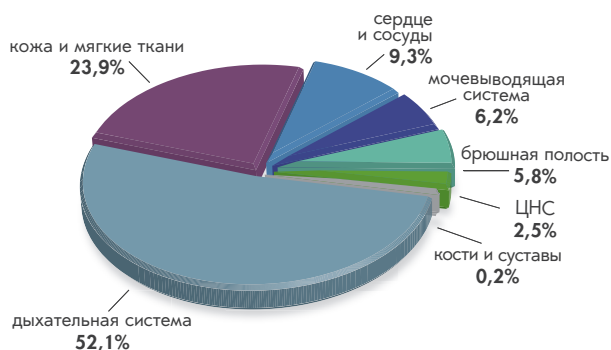


Рисунок 1. Распределение нозокомиальных изолятов *Acinetobacter* spp. в зависимости от локализации инфекции

Таблица 1. Видовой состав выделенных изолятов рода *Acinetobacter*.

Вид	Количество (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	542 (95,4)
<i>Acinetobacter pittii</i>	13 (2,3)
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	8 (1,4)
<i>Acinetobacter junii</i>	2 (0,4)
<i>Acinetobacter guillouiae</i>	1 (0,2)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1 (0,2)
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	1 (0,2)

дациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Вер. 2015-02 [13]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853.

Выявление карбапенемаз. Наличие генов наиболее распространенных у *Acinetobacter* spp. приобретенных карбапенемаз класса D (групп ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-58 и ОХА-143), а также карбапенемаз класса В (металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «Ампли-Сенс® MDR *Acinetobacter*-ОХА-FL» и «АмплиСенс® MDR МБЛ-FL» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы DTPPrime 5X1 (ДНК-Технология, Россия). Штаммы *A. baumannii*, *A. pittii* и *P. aeruginosa* из коллекции НИИАХ, продуцирующие известные карбапенемазы перечисленных групп, были использованы в качестве положительных контролей.

Молекулярно-генетическое типирование *A. baumannii*. Для оценки генетического разнообразия штаммов *A. baumannii* использовали метод SNP-типирования, основанный на анализе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в десяти хромосомных локусах (*gltA*, *recA*, *srpB*, *gyrB*, *gdhB*, *rpoD*, *fusA*, *rugG*, *gpb* и *rpoB*), используемых в существующих схемах мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) *A. baumannii* [13]. Метод обеспечивает возможность высокопроизводительного типирования изолятов и определения их принадлежности к известным сиквенс-типам (ST) и клональным комплексам (CC), включая так называемые «международные клоны высокого риска эпидемического распространения». Детекцию SNP в указанных локусах проводили с помощью аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени с универсальными флуорогенными праймерами (AmpliFluor). Для подготовки и проведения ПЦР в формате 384-луночных планшет использовали систему QIAgility (QIAGEN, Германия) и DTPPrime 5X1 (ДНК-Технология, Россия). Штаммы *A. baumannii* известных сиквенс-типов из коллекции НИИАХ были использованы в качестве контролей. Кластерный анализ SNP профилей осуществляли с помощью онлайн ресурса

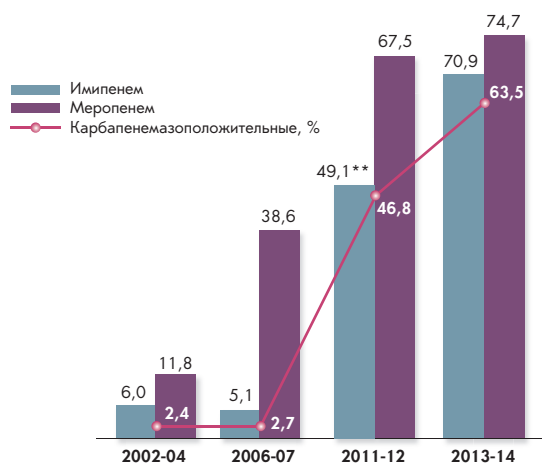


Рисунок 2. Динамика устойчивости* к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.

* % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных) изолятов
 ** Данные изменены по результатам повторного тестирования

SNPTAb (<http://snptab.antibiotic.ru>) [14] и программы PHYLOViZ 2 (<http://www.phyloviz.net>). Результаты типирования всех изолятов депонированы в онлайн базу данных SNPTAb.

Результаты

Результаты оценки чувствительности нозокомиальных изолятов *Acinetobacter* spp. представлены в таблицах 2-4.

Нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к оксиминоцефалоспорином выявлена у подавляющего большинства исследованных изолятов *A. baumannii*, в том числе, к цефотаксиму у 98,3%, цефтазидиму у 96,9% и цефепиму у 91,7%. Умеренную резистентность и резистентность к ампициллину/сульбактаму проявляли, соответственно, 12,4% и 70,3% изолятов. При этом, значения МПК₅₀% и МПК₉₀% для сульбактама составили 32 мг/л и 64 мг/л. Нечувствительность к карбапенемам: меропенему, дорипенему и имипенему, проявляли, соответственно, 74,7%, 79,9% и 70,9% изолятов. Крайне высокие показатели устойчивости отмечены также для ципрофлоксацина (98,0%), ко-тримоксазола (68,5%), аминогликозидов: гентамицина (71,2%), амикацина (88,0%), нетилмицина (61,0%). Среди не-β-лактамных антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявлял колистин (1,9% резистентных изолятов). Значения МПК тигециклина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ECOFF 1 мг/л) у 47,1% изолятов *A. baumannii* (Таб. 2). Штаммы других видов *Acinetobacter* характеризовались более высокой чувствительностью ко всем антибиотикам, кроме колистина (7,7% резистентных изолятов) (Таб. 3)

У 344 (63,5%) изолятов *A. baumannii* выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группам: ОХА-24/40 (39,7%), ОХА-23 (23,8%) и ОХА-58 (0,6%); причем у трех изолятов (0,6%) – одновременное наличие генов ОХА-24/40- и ОХА-23-подобных β-лактамаз. Гены металло-β-лактамаз обнаружены не были. Сравнение полученных данных с результатами предшествующих исследований [3, 6, 16, 17] свидетельствует о продолжающемся росте частоты устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в РФ, в основном, за счет распространения ферментов группы ОХА-24/40 (Рис. 2). Результаты оценки чувствительности изолятов *A. baumannii*, несущих гены приобретенных ОХА карбапенемаз, представлены в таблице 4. Большинство продуцентов карбапенемаз проявляли ассоциированную устойчивость к различным антибиотикам, кроме колистина (2% резистентных изолятов).

В соответствии с международно принятыми критериями [18], фенотипом множественной резистентности (MDR – устойчивости к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям) обладали 531 (98,0%) изолятов *A. baumannii*, фенотипом экстремальной резистентности (XDR – устойчивости к препаратам всех, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов) – 349 (64,4%) изолятов, включая большинство (248 из 344) продуцентов карбапенемаз. XDR изоляты, как правило, сохраняли чувствительность только к колистину (n=339).

Молекулярно-генетическое типирование позволило отнести все изоляты *A. baumannii*, выделенные в 2013-2014 гг. к 27 различным генотипам и 13 клональным группам (генетическим кластерам, объединяющим штаммы родственных генотипов) (Рис. 3). В стационарах 19 из 21 городов выявлено одновременное распространение нескольких различных клонов: наи-

Таблица 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов *Acinetobacter baumannii* (n=542).

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л																% изолятов по категориям ¹				МПК, мг/л	
	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀				
Ампициллин/сульбактам (2:1) ²	0,2	0,2	0,2	0,2	1,7	0,2	3,3	12,0	12,4	11,3	40,2	16,8	2,0	17,3	12,4	70,3	64	128				
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л) ³	0,6	0,6	0,6	0,9	3,3	12,6	13,5	16,6	38,2	10,2	1,9	1,9	69,0	17,9	13,5	68,7	32	64				
Сульбактам	0,2	0,2	0,2	0,2	1,3	0,2	1,1	1,1	3,1	1,5	3,1	92,6	1,7	1,1	97,2	≥256	≥256					
Цефотаксим	0,2	0,2	0,2	0,2	1,3	0,4	1,1	2,8	3,5	23,1	24,4	43,2	3,1	6,3	90,6	128	≥256					
Цефтазидим	0,6	1,3	2,0	8,9	13,3	3,1	3,3	1,9	10,3	29,3	2,8	2,8	8,3	14,8	76,9	128	≥256					
Имипенем	0,7	1,5	1,5	5,0	11,4	12,2	3,9	5,7	10,0	23,1	18,6	6,5	20,1	12,2	67,7	16	64					
Дорипенем	0,7	0,9	0,6	7,0	11,1	5,0	4,4	4,6	5,7	11,6	32,7	15,7	25,3	9,0	65,7	32	64					
Меропенем	3,5	3,7	6,5	11,1	4,1	4,1	4,6	5,0	6,3	4,1	9,2	42,1	28,8	71,2	128	≥256	≥256					
Гентамицин	0,3	1,7	7,1	6,3	9,6	14,0	15,1	3,3	0,8	1,4	1,9	38,5	39,0	61,0	8	8	≥256					
Нетилицин	17,3	14,4	17,0	2,0	1,3	2,4	4,8	5,7	3,5	1,7	29,9	52,0	52,0	48,0	2	≥256	≥256					
Тобрамицин	2,2	2,2	3,1	1,9	1,9	1,7	4,6	9,8	13,5	11,8	48,3	12,0	2,0	4,6	83,4	128	≥256					
Амикацин	0,4	0,7	0,7	0,2	0,6	0,4	1,3	2,2	6,3	42,6	44,7	2,0	2,0	98,0	64	128	1	4				
Ципрофлоксацин	0,2	0,6	2,2	13,7	36,4	26,9	15,1	4,6	0,4	0,2	0,7	0,7	98,2	1,9	0,25	1	1	128				
Тигециклин	2,2	8,5	42,6	36,2	7,2	1,5	0,2	0,2	0,2	6,6	4,2	19,2	5,7	10,9	57,6	8	8	128				
Колестилин	3,7	2,8	4,1	7,8	13,3	10,9	10,7	11,1	6,6	0,2	0,7	0,7	98,2	1,9	0,25	1	1	128				
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ⁴																						

Примечания для Таблиц 2-4:

- 1) Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность.
- 2) Указанные значения МПК соответствуют концентрации ампициллина. Активность проявляется за счет сульбактама, эффективные концентрации которого для данной комбинации в 2 раза ниже указанных.
- 3) Пограничные значения МПК не установлены.
- 4) Указанные значения МПК соответствуют концентрации триметоприма.

Таблица 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов рода *Acinetobacter*, не относящихся к *A. baumannii* (n=26)⁵.

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л																% изолятов по категориям ¹				МПК, мг/л	
	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀				
Ампициллин/сульбактам (2:1) ²	11,5	57,7	15,4	3,9	3,9	1	1	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	92,3	1	7,7	1	8	8				
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л) ³	7,7	23,1	46,2	15,4	3,9	3,9	7,7	15,4	7,7	3,9	3,9	3,9	96,2	3,9	3,9	1	16	2				
Сульбактам	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	46,2	46,2	7,7	16	32	2				
Цефотаксим	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	88,5	3,9	7,7	4	16	16				
Цефтазидим	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	88,5	7,7	3,9	2	16	16				
Цефепим	7,7	73,1	7,7	7,7	19,2	38,5	26,9	7,7	7,7	3,9	3,9	3,9	92,3	3,9	3,9	0,125	2	2				
Имипенем	19,2	50,0	7,7	7,7	3,9	7,7	7,7	7,7	3,9	3,9	3,9	3,9	88,5	11,5	0,125	4	4	4				
Дорипенем	11,5	38,5	19,2	15,4	3,9	3,9	3,9	3,9	7,7	7,7	3,9	3,9	92,3	7,7	0,125	2	2	2				
Меропенем	26,9	23,1	26,9	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	92,3	7,7	7,7	0,5	2	2				
Гентамицин	7,7	30,8	15,4	7,7	23,1	23,1	7,7	7,7	7,7	3,9	3,9	3,9	84,6	15,4	15,4	1	8	8				
Нетилицин	46,2	23,1	23,1	23,1	23,1	23,1	23,1	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	88,5	11,5	7,7	0,5	1	128				
Тобрамицин	19,2	34,6	15,4	11,5	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	7,7	7,7	7,7	80,8	19,2	0,125	64	64	64				
Амикацин	11,5	34,6	23,1	19,2	7,7	7,7	7,7	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	92,3	7,7	0,5	2	2	2				
Ципрофлоксацин	50,0	23,1	19,2	19,2	19,2	19,2	19,2	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	92,3	7,7	7,7	0,25	1	1				
Тигециклин	57,7	11,5	7,7	7,7	3,9	3,9	3,9	7,7	7,7	3,9	3,9	3,9	80,8	3,9	15,4	0,125	8	8				
Колестилин																						
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ⁴																						

Примечание:

- 5) *Acinetobacter pittii* (n=13), *Acinetobacter junii* (n=2), *Acinetobacter guilouviae* (n=1), *Acinetobacter haemolyticus* (n=1), *Acinetobacter johnsonii* (n=1).

Таблица 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных изолятов *A. baumannii*, продуцирующих приобретенные OXA карбапенемазы (n=344)⁶

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л										% изолятов по категориям ¹				МПК, мг/л			
	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Ампициллин/сульбактам (2:1) ²					0,3			10,8	12,5	11,6	42,2	20,6	2,0	10,8	16,5	76,5	64	128
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л) ³					0,3			0,3			0,6	14,2	84,6				≥256	≥256
Сульбактам						0,3	10,8	13,7	18,3	40,7	0,9	2,3	96,2	11,3	13,7	75,0	32	64
Цефотаксим		0,3					0,3	0,9	1,5	3,8	32,3	21,8	39,2	1,5	1,5	99,4	≥256	≥256
Цефтазидим		0,3					0,9	4,4	13,1	10,5	16,6	27,6	26,7	5,5	13,1	81,4	128	≥256
Цефепим			0,3				0,3	0,9	1,5	4,4	15,4	34,6	2,6	0,6	2,0	97,4	32	64
Имипенем		0,3					0,3	0,9	1,5	4,4	15,4	34,6	2,6	1,5	5,2	93,3	32	128
Меропенем							0,3	1,2	7,6	17,4	49,7	23,0		0,9	1,5	97,7	64	128
Гентамицин				2,0	3,5	5,8	10,8	4,4	4,1	4,9	3,2	6,4	50,9	26,2	26,2	73,8	≥256	≥256
Нетилмицин				3,8	5,6	6,1	12,2	9,9	3,3	1,4	2,4	2,4	55,4	27,7	72,3	72,3	≥256	≥256
Тобрамицин				13,4	11,1	12,2	1,5	1,7	3,5	6,7	3,8	2,0	42,4	39,8	60,2	32	≥256	≥256
Амикацин				0,3	1,7	2,9	2,3	2,6	6,1	11,3	10,2	10,2	52,3	9,9	6,1	84,0	≥256	≥256
Ципрофлоксацин				0,3	0,3	0,3	0,3	1,5	5,5	38,4	53,8			0,3	99,7	128	128	
Тигециллин				0,3	0,3	1,5	17,4	35,8	24,4	14,2	5,8	0,3				1	4	
Колестилин				2,6	9,3	40,4	35,2	9,0	1,5	0,3						0,25	1	
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) ⁴				2,6	3,2	3,5	5,2	11,9	8,1	4,9	2,9	23,3	7,9	28,8	12,2	59,0	8	128

¹ Примечания: 6) Группа OXA-23 (n=126), группа OXA-40 (n=212), группа OXA-58 (n=3), группа OXA-23 и OXA-24/40 (n=3)

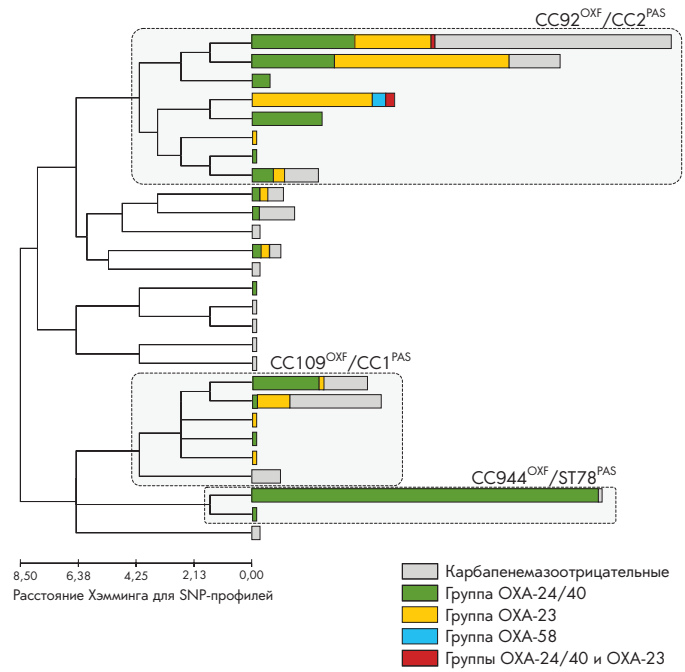


Рисунок 3. Генетическое разнообразие штаммов *A. baumannii*, включая продуцентов карбапенемаз, по данным SNP-типирования. Иерархический кластерный анализ SNP-профилей (метод полной связи). Горизонтальные прямоугольники соответствуют различным генотипам. Длина прямоугольников пропорциональна числу изолятов. Доминирующие клональные группы выделены пунктирными линиями

большее разнообразие в Санкт-Петербурге (11 генотипов) и Москве (10 генотипов). Несмотря на очевидное разнообразие циркулирующих штаммов, установлено преобладание штаммов трех групп, две из которых соответствуют международным клональным линиям: CC92^{Ox}/CC2^{PAS} (57,1% изолятов, относящихся к 8 родственным генотипам) и CC109^{Ox}/CC1^{PAS} (15,6% изолятов, относящихся к 6 родственным генотипам). Штаммы этих групп выявлены, соответственно, в 21 и 10 городах России. Третья доминирующая группа соответствует CC944^{Ox}/ST78^{PAS} (19,6% изолятов, относящихся к 2 родственным генотипам). Распространение штаммов данной группы выявлено в 15 городах России. Согласно литературным данным, за пределами РФ, штаммы CC944^{Ox}/ST78^{PAS} были обнаружены в Италии (множественные случаи, начиная с 2006 г.) [19, 20], США (один случай в 2009 г.) [21] и Германии (у двух пациентов, переведенных из стационаров в России в 2012 и 2013 гг.) [22]. Таким образом, результаты проведенного анализа позволяют охарактеризовать CC944^{Ox}/ST78^{PAS} как новый международный клон высокого риска эпидемического распространения. Важно отметить, что гены приобретенных карбапенемаз были выявлены у изолятов принадлежащих к 19 различным генотипам: гены OXA-23-подобных карбапенемаз – у 11 генотипов; OXA-24/40-подобных карбапенемаз – у 16 генотипов, OXA-58-подобных карбапенемаз – у 1 генотипа (Рис. 3). Три изолята из Омска и Москвы, несущие одновременно гены двух различных карбапенемаз, были отнесены к двум неродственным генотипам. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что быстрый рост устойчивости к карбапенемам и распространение карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в России связаны как с горизонтальным переносом генов, так и экспансией нескольких клонов. Подобная эпиде-

миологическая ситуация может быть описана как аллодемия – быстрое распространение резистентности из множества независимых генетических источников [23].

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют об увеличении роли *Acinetobacter* spp. в этиологии НИ и, одновременно, о продолжающемся росте устойчивости изолятов *A. baumannii* к большинству антибактериальных препаратов в РФ.

Особое внимание обращает на себя факт крайне высокой распространенности устойчивости к карбапенемам, которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения тяжелых инфекций у госпитализированных пациентов. Рост устойчивости к препаратам данной группы обусловлен, прежде всего, быстрым распространением в различных регионах РФ

карбапенемазопродуцирующих штаммов *A. baumannii*, доля которых возросла более чем в 20 раз: с <3% в 2006-2007 гг. до >64% в 2013-2014 гг. Наличие множества различных типов карбапенемаз и эпидемиологически успешных клонов, участвующих в их диссеминации, создает неблагоприятный прогноз относительно возможностей сдерживания роста резистентности к карбапенемам. При этом выбор антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами, крайне ограничен из-за высокой частоты ассоциированной устойчивости к антибиотикам других групп.

Более 54% исследованных нозокомиальных изолятов *A. baumannii* в соответствии с международно принятыми критериями были отнесены к категории экстремально резистентных (XDR), и более 27% – проявляли устойчивость ко всем доступным антибактериальным препаратам, кроме колистина.

Литература

- Dijkshoorn L, Nemes A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:939-51.
- Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:105-14.
- Мартинович АА. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010;12:96-105.
- 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.
- 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.
- 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.
- Giannouli M, Cuccurullo S, Crivaro V, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital in Naples, Italy, shows the emergence of a novel epidemic clone. *J Clin Microbiol* 2010;48:1223-30.
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:11-9.
- 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.
- 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
- 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.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 6.0 2016. Available at URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Вер. 2015-02. Доступно по URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
- Sheck E, Fedintsev A, Skleenova E, Martinovich A, Edelstein M. Development of a high-throughput single nucleotide polymorphism typing method for *Acinetobacter baumannii* (SNPTAb). P0079. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Copenhagen, 25-28 April 2015.
- Fedintsev A, Sheck E, Avramenko A, Trushin I, Edelstein M. Development of an online database and web application for analysis of SNP typing data of *Acinetobacter baumannii*. EP0313. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 25-28 April 2015, Amsterdam, 9-12 April 2016.
- Martinovich A, Ivanchik N, Kretchikova O, Reshedko G, Riabkova E, Edelstein M, Kozlov R. Ten-years resistance trends of nosocomial *Acinetobacter* spp. in Russia. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2009. Helsinki, Finland. Abstract P 1717.
- Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ, Иванчик НВ, Тимохова АВ, Шек ЕА, Дехнич АВ, Козлов РС. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2011-2012. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014;16:266-72.
- 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.
- Giannouli M, Cuccurullo S, Crivaro V, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital in Naples, Italy, shows the emergence of a novel epidemic clone. *J Clin Microbiol* 2010;48:1223-30.
- Giannouli M, Antunes LC, Marchetti V, et al. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. *BMC Infect Dis* 2013;13: 282.
- Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, Pizano L, Namias N, Kett DH, Poirel L. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 2013;41:2733-42.
- Pfeifer Y, Hunfeld KP, Borgmann S, Maneg D, Blobner W, Werner G, Higgins PG. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST78 with OXA-72 carbapenemase and ESBL gene blaCTX-M-115. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1426-8.
- Baquero F, Coque TM, Canton R. Alloodemics. *Lancet Infect Dis* 2002;2:591-2.

References

- D1. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:939-51.
- Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:105-14.
- Martinovich AA. Resistance trends and epidemiology of *Acinetobacter* infections in Russia. *Clin Microbiol Antimicrobiol Chemother* 2010;12:96-105.
- Reshedko GK, Ryabkova EL, Farashchuk AN, et al. Non-fermenting gram-negative nosocomial pathogens in Russia ICUs: antimicrobial resistance problems. *Clin Microbiol Antimicrobiol Chemother* 2006;8:243-59.
- Reshedko GK, Ryabkova EL, Kretchikova OI, et al. Antimicrobial resistance patterns of gram-negative nosocomial pathogens in Russian ICUs. *Clin Microbiol Antimicrobiol Chemother* 2008;10:96-112.
- 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.
- Giannouli M, Cuccurullo S, Crivaro V, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital in Naples, Italy, shows the emergence of a novel epidemic clone. *J Clin Microbiol* 2010;48:1223-30.
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:11-9.
- 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.
- 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
- GOST R ISO 20776-1-2010 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.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 6.0 2016. Available at URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Clinical Guidelines «Antimicrobial susceptibility testing». v2015-02. Available at URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
- Sheck E, Fedintsev A, Skleenova E, Martinovich A, Edelstein M. Development of a high-throughput single nucleotide polymorphism typing method for *Acinetobacter baumannii* (SNPTab). P0079. 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Copenhagen, 25-28 April 2015.
- Fedintsev A, Sheck E, Avramenko A, Trushin I, Edelstein M. Development of an online database and web application for analysis of SNP typing data of *Acinetobacter baumannii*. EP0313. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 25-28 April 2015, Amsterdam, 9-12 April 2016.
- Martinovich A, Ivanchik N, Kretchikova O, Reshedko G, Ryabkova E, Edelstein M, Kozlov R. Ten-years resistance trends of nosocomial *Acinetobacter* spp. in Russia. Abstr. P 1717. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2009. Helsinki, Finland.
- Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Sheck E.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., and the «MARATHON» Study Group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of national multicentre surveillance study «MARATHON» 2011-2012. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2014 16(4):266-72.
- 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.
- Giannouli M, Cuccurullo S, Crivaro V, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital in Naples, Italy, shows the emergence of a novel epidemic clone. *J Clin Microbiol* 2010;48:1223-30.
- Giannouli M, Antunes LC, Marchetti V, et al. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. *BMC Infect Dis* 2013;13: 282.
- Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, Pizano L, Namias N, Kett DH, Poirel L. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 2013;41:2733-42.
- Pfeifer Y, Hunfeld KP, Borgmann S, Maneg D, Blobner W, Werner G, Higgins PG. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST78 with OXA-72 carbapenemase and ESBL gene blaCTX-M-115. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1426-8.
- Baquero F, Coque TM, Canton R. Allodemics. *Lancet Infect Dis* 2002;2:591-2.