

## Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014

Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., 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. (ГБУЗ СО «СОКПБ», Екатеринбург), Новикова Р.И., Наговицина С.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), Мартыянова 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), Хохлякин 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: антибиотикорезистентность, Enterobacteriaceae, нозокомиальные инфекции

Бактерии семейства Enterobacteriaceae в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций. В данной статье представлены результаты оценки чувствительности к антибактериальным препаратам 1670 изолятов Enterobacteriaceae, выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 35 стационарах 22 городов России в 2013-2014 гг. Энтеробактерии составили в общей сложности 43,1% всех выделенных бактериальных возбудителей. Наиболее частыми видами были *Klebsiella pneumoniae* (20,7%), *Escherichia coli* (11,2%) и *Enterobacter cloacae* (2,6%). Подавляющее большинство исследованных изолятов были нечувствительны к оксимино-β-лактамам: цефотаксиму (75,6%), цефтазидиму (71,9%), цефепиму (72,0%) и азтреонаму (72,5%). Нечувствительность к карбапенемам: меропенему, дорипенему, имипенему и эртапенему, проявляли, соответственно, 6,9%, 7,8%, 8,5% и 18,0% всех изолятов энтеробактерий, в большинстве случаев – *K. pneumoniae*. У 7,8% изолятов выявлена продукция карбапенемаз групп OXA-48 (6,3%) и NDM-1 (1,6%). Наиболее высокую активность в отношении нозокомиальных энтеробактерий показали азтреонам/авибактам и цефтазидим/авибактам, нечувствительность к которым составила 1,9% и 2,6% соответственно. Среди не-β-лактамов наиболее высокую активность *in vitro* проявляли амикацин, колистин, тигециклин и фосфомицин, нечувствительными к которым были, соответственно, 16,6%, 18,8%, 23,5% и 28,2% всех изолятов. Фенотипом экстремальной резистентности (XDR) обладали 1,1% изолятов.

## Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014

Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnich 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, Enterobacteriaceae, nosocomial infections

Species of the family Enterobacteriaceae represent the most prevalent group of nosocomial pathogens. In this paper, we report the data on antimicrobial susceptibility of 1670 isolates of Enterobacteriaceae collected in 35 hospitals of 22 cities of Russia in 2013-2014 as part of the national multicenter surveillance study on antimicrobial resistance of nosocomial pathogens, «MARATHON». Enterobacteriaceae isolates jointly comprised 43.1% of all bacterial nosocomial isolates. The most abundant species were *Klebsiella pneumoniae* (20.7%), *Escherichia coli* (11.2%) and *Enterobacter cloacae* (2.6%). Most of the isolates were insusceptible to oxymino-β-lactams: ceftaxime (75.6%), ceftazidime (71.9%), cefepime (72.0%) and aztreonam (72.5%). The non-susceptibility rates to carbapenems were: 6.9% to meropenem, 7.8% to doripenem, 8.5% to imipenem and 18.0% to ertapenem. The majority of carbapenem resistant isolates were *K. pneumoniae*. 7.8% of all isolates were found to produce carbapenemases of OXA-48 (6.3%) and NDM-1-group (1.6%). Only 1.9% and 2.6% were insusceptible to aztreonam/avibactam and ceftazidime/avibactam correspondingly. Among non-β-lactam agents, the lowest resistance rates were observed with amikacin (16.6%), colistin (18.8%), tigecycline (23.5%) and fosfomycin (28.2%). Notably, 1.1% of the isolates were categorised as extensively drug-resistant (XDR).

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

## Введение

Бактерии семейства Enterobacteriaceae в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций. Доля изолятов Enterobacteriaceae (n=1670) среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций (n=3954), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2013-2014 гг., составила 43,1%. Энтеробактерии остаются ведущими бактериальными возбудителями, выделяемыми у пациентов с нозокомиальными инфекциями в РФ, причем в описываемый период отмечается увеличение распространенности нозокомиальных инфекций, вызванных Enterobacteriaceae, по сравнению с аналогичными исследованиями, проведенными в РФ ранее: 30,1% в 2002-2004 гг., 34,5% в 2006-2007 гг. и 33,7% в 2011-2012 гг. [1-5]. Около 50% изолятов энтеробактерий относились к видам *K. pneumoniae* и >26% – к *E. coli* (Таб. 1).

Различные виды энтеробактерий значительно отличаются друг от друга по спектру природной устойчивости к антибиотикам. Наиболее широким спектром природной устойчивости к β-лактамам характеризуются виды, продуцирующие так называемые хромосомные цефалоспорины (AmpC): *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii* и некоторые другие [6]. Отдельным видам свойственна также устойчивость к не-β-лактамам антибиотикам, которые обычно рассматриваются как «препараты резерва», но в последнее время чаще используются для лечения нозокомиальных инфекций в связи с ростом устойчивости к «препаратам первого ряда». Так, *Morganella morganii* является природно устойчивой к фосфомицину, тетрациклину, тигециклину, полимиксином и нитрофуранам; *Proteus* spp., *Providencia* spp. – к тетрациклину, тигециклину, полимиксином и нитрофуранам; *Serratia marcescens* – к полимиксином и нитрофуранам [7]. В то же время, такие виды как *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*, обладают исключительной способностью к формированию вторичной резистентности к антибиотикам разных классов и по этой причине входят в группу наиболее проблемных бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций – ESKAPE [8].

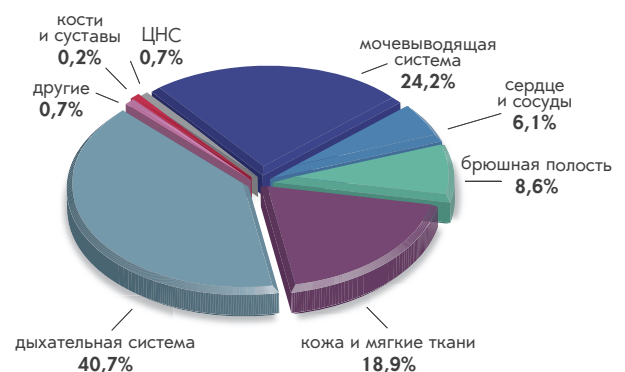
Наиболее клинически значимой является проблема резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к современным цефалоспорином и карбапенемам. По данным ранее проведенных исследований устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в РФ достигла уровня >80%, главным образом вследствие эпидемического распространения штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (ESBL) [2, 5, 9]. Препаратами выбора для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных нечувствительными к цефалоспорином, являются карбапенемы. Однако, согласно результатам исследования МАРАФОН в 2011-2012 нечувствительность к карбапенемам – меропенему, имипенему и эртапенему – проявляли 2,8%, 8,4% и 14,0% всех изолятов энтеробактерий соответственно; причем у 3,7% изолятов нечувствительность к карбапенемам была опосредована продукцией карбапенемаз, относящихся к группам OXA-48 (n=19) и NDM-1 (n=2) [5].

Появление и распространение у энтеробактерий устойчивости к карбапенемам, в том числе опосредованной продукцией карбапенемаз, является в настоящее время реальной угрозой, определяющей необходимость проведения регулярного мониторинга чувствительности возбудителей внутрибольничных инфекций [10-14].

## Материалы и методы исследования

**Источники бактериальных изолятов.** В исследование включены бактериальные изоляты, представители семейства Enterobacteriaceae (n=1670), собранные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 35 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 и 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 или 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). Видовой состав протестированных изолятов – представителей семейства Enterobacteriaceae, представлен в таблице 1.

**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 4.1.70 (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.



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

**Определение чувствительности к антибактериальным препаратам.** Определение чувствительности ко всем антибактериальным препаратам проводилось методом последовательных разведений в бульоне Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания) в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, www.eucast.org) и стандартов ISO 20776-1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [17-19]. Категории чувствительности изолятов к антимикробным препаратам определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК), в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2015-02 [20] (для большинства препаратов) или EUCAST (для цефтазидима/авибактама) [21]. Для оценки чувствительности к комбинации азтреонама и авибактама использовали пограничные концентрации для азтреонама. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853.

**Выявление карбапенемаз.** Продукцию карбапенемаз определяли с помощью CIM-теста [22]. Наличие генов наиболее распространенных металло-β-лактамаз (MBL: VIM-, IMP- и NDM-типов) и сериновых карбапенемаз (групп KPC и OXA-48) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (разработанных ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и системы Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия). Штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* из коллекции НИИАХ, продуцирующие известные карбапенемазы перечисленных типов, были использованы в качестве положительных контролей.

**Результаты**

Результаты оценки чувствительности всех изолятов Enterobacteriaceae, а также отдельных наиболее распространенных и «проблемных» с точки зрения антибиотикотерапии видов энтеробактерий: *K. pneumoniae*, *E. coli* и видов, продуцирующих хромосомные цефалоспорины (AmpC), представлены в таблицах 2-5.

**Таблица 1.** Видовой состав изолятов – представителей семейства Enterobacteriaceae.

Вид	Количество (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	813 (48,7)
<i>Escherichia coli</i>	438 (26,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	102 (6,1)
<i>Proteus mirabilis</i>	89 (5,3)
<i>Serratia marcescens</i>	73 (4,4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	63 (3,8)
<i>Citrobacter freundii</i>	22 (1,3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	19 (1,1)
<i>Morganella morganii</i>	19 (1,1)
<i>Proteus vulgaris</i>	9 (0,5)
<i>Citrobacter braakii</i>	5 (0,3)
<i>Enterobacter asburiae</i>	4 (0,2)
<i>Providencia rettgeri</i>	4 (0,2)
<i>Hafnia alvei</i>	2 (0,1)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (0,1)
<i>Salmonella</i> spp.	2 (0,1)
<i>Serratia liquefaciens</i>	2 (0,1)
<i>Salmonella enteritidis</i>	1 (0,1)
<i>Proteus penneri</i>	1 (0,1)

**Таблица 2.** Чувствительность нозокомиальных изолятов Enterobacteriaceae (n=1670) к антибактериальным препаратам

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям <sup>1</sup>			МПК, мг/л			
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК
Амоксициллин/клавулановая кислота [2 мг/л]	0,1	0,2	0,6	3,4	5,6	4,3	5,4	5,5	6,4	9,8	15,6	43,4	19,5	80,5	80,5	128	256	
Ампициллин	0,1	0,3	0,7	2,3	5,5	3,4	1,6	2,3	3,4	7,1	7,1	77,1	12,3	87,7	87,7	256	256	
Пиперациллин/тазобактам [4 мг/л]	3,5	3,1	7,0	16,4	10,5	7,6	13,1	6,4	6,4	6,4	6,5	19,6	48,0	13,1	38,9	16	256	
Тикарциллин/клавулановая кислота [2 мг/л]	19,4	3,0	2,5	1,6	1,7	2,3	2,6	6,6	7,3	8,6	10,2	11,9	22,5	28,1	4,9	67,1	32	256
Цефепим	0,4	0,1	1,2	11,8	26,7	21,1	11,4	7,6	6,5	4,6	8,6	6,6	61,0	24,4	0,4	75,2	256	256
Цефокситин	14,3	4,1	2,4	2,0	1,7	0,4	1,1	0,8	1,3	1,2	3,2	6,6	21,7	28,1	7,0	64,9	64	256
Цефотаксим	4,5	8,4	7,7	4,2	3,3	3,1	3,8	3,7	3,5	7,5	9,6	19,0	21,7	28,1	7,0	64,9	64	256
Цефтазидим	18,8	16,2	16,7	19,0	20,3	4,8	1,3	0,3	0,1	0,1	0,1	2,5	97,4	97,4	2,6	0,25	1	1
Цефтазидим/авибактам [4 мг/л] (n=1141)	66,0	10,5	5,3	6,7	3,6	2,1	1,0	0,6	1,7	2,5	0,1	0,1	92,2	2,1	5,8	0,06	1	1
Дорипенем (n=1265)	15,2	42,5	14,3	9,2	5,9	4,6	2,0	1,3	1,7	3,5	0,1	0,1	91,5	3,4	5,2	0,125	2	2
Импипенем	68,8	12,9	3,7	2,5	2,8	2,5	1,3	0,8	1,0	3,8	0,1	0,1	93,1	2,1	4,8	0,06	1	1
Меропенем	53,7	13,8	8,3	6,1	3,5	2,6	2,5	2,1	2,0	5,2	0,1	0,1	82,0	3,5	14,5	0,06	4	4
Эртапенем	14,9	7,3	2,9	1,3	1,1	0,7	2,8	3,7	3,6	6,1	7,8	10,2	37,7	27,4	3,5	69,0	64	256
Азтреонам	64,7	20,1	9,4	3,1	0,9	0,4	0,2	0,3	0,1	0,1	0,2	0,7	98,1	0,6	1,3	0,06	0,25	0,25
Азтреонам/авибактам [4 мг/л] (n=1141)	25,3	4,4	2,3	2,6	2,7	2,9	4,9	3,5	6,1	8,3	13,0	24,1	34,6	2,7	62,8	16	128	128
Ципрофлоксацин	0,2	4,1	18,9	29,8	21,9	8,5	2,1	1,1	1,1	0,8	0,1	12,5	83,4	2,1	14,5	2	512	2
Амикацин	0,9	8,0	18,4	18,4	4,5	1,0	1,0	1,9	8,4	14,5	8,0	14,9	50,3	1,0	48,7	2	256	2
Гентамицин	1,5	10,5	14,7	6,1	4,5	8,9	15,2	14,6	6,8	17,3	0,1	0,1	37,3	8,9	53,8	8	64	8
Нетилицин (n=1141)	0,2	6,0	14,5	10,2	3,7	3,7	8,4	18,4	14,7	6,1	1,7	12,5	34,5	3,7	61,8	16	256	16
Тобрамицин	1,0	6,0	13,2	14,7	7,8	8,6	15,0	21,3	8,4	3,2	0,8	0,8	76,5	8,5	15,0	0,5	4	4
Доксициклин	3,1	11,4	14,9	27,1	20,1	8,5	7,1	4,4	1,6	2,0	0,1	0,1	81,2	1,4	18,8	0,5	256	256
Тигециклин	2,2	9,0	37,3	22,2	8,1	2,5	2,3	1,4	0,8	0,3	0,7	0,8	38,2	1,4	60,4	128	256	256
Колistin	20,5	7,7	5,4	3,5	1,1	1,4	0,5	0,3	1,1	1,1	16,5	41,0	71,8	28,2	28,2	16	256	16
Триметоприм/сульфаметоксазол [1:19] <sup>2</sup>	3,2	7,4	6,6	7,1	7,4	10,2	15,6	14,4	9,8	7,3	11,1	11,1	45,6	54,4	54,4	16	256	16
Фосфомицин	0,4	0,1	0,1	0,1	0,7	4,2	24,3	15,9	13,8	4,1	5,3	25,6	16	16	16	16	16	16
Хлорамфеникол	0,4	0,1	0,1	0,1	0,7	4,2	24,3	15,9	13,8	4,1	5,3	25,6	16	16	16	16	16	16

**Примечания.** Здесь и в табл. 3, 4, 5 и 6  
1) Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность. 2) Указанные значения МПК соответствуют концентрации триметоприма.

Таблица 3. Чувствительность нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* (n=813) к антибактериальным препаратам

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л													% изолятов по категориям <sup>1</sup>			МПК, мг/л		
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	
Амоксициллин/клавулановая кислота (2 мг/л)				0,1	2,5	3,7	0,6	2,2	2,5	4,1	11,8	18,9	53,6	9,1	90,9		256	256	
Ампициллин				1,0	0,7	6,4	7,1	8,1	17,3	6,9	8,6	9,0	34,8	23,4	17,3	59,3	64	256	
Пиперациллин/газобактам (4 мг/л)				1,0	0,5	1,0	3,4	2,1	0,3	1,1	1,2	5,8	84,6	7,0	0,3	92,7	256	256	
Тикарциллин/клавулановая кислота (2 мг/л)	7,0	1,0	0,4	0,3	0,5	0,7	1,0	5,7	8,0	11,3	15,3	17,8	31,1	9,1	1,7	89,2	64	256	
Цефепим				0,1	0,5	11,1	29,6	21,2	13,3	10,6	7,5	2,0	4,2				8	64	
Цефокситин				0,1	0,9	0,5	0,4	0,1	0,3	0,4	1,6	5,0	82,8	9,4	0,1	90,5	256	256	
Цефотаксим	1,5	3,7	2,6	0,9	1,5	0,7	2,1	2,0	2,8	6,6	11,7	28,0	35,9	10,1	2,8	87,1	128	256	
Цефтазидим	3,2	7,7	15,4	26,5	34,6	7,9	1,1				0,2	0,2	3,2	96,4		3,6	0,5	2	
Цефтазидим/авибактам (n=532)	55,9	12,1	5,2	7,9	4,8	3,8	1,7	0,9	2,8	5,0				85,9	3,8	10,3	0,06	4	
Дорипенем (n=580)	8,9	42,1	16,2	11,2	6,4	2,7	1,1	1,9	2,6	7,0				87,5	3,0	9,6	0,125	8	
Имипенем	53,9	15,7	4,4	4,1	4,8	4,7	2,2	1,1	1,9	7,3				87,6	3,3	9,1	0,06	8	
Меропенем	31,0	16,7	12,2	9,0	5,4	4,3	4,2	3,7	3,7	9,8				68,9	5,4	25,7	0,25	16	
Эртапенем	6,9	1,9	0,6	0,5	0,3	0,3	1,0	0,7	1,7	4,7	6,5	14,0	61,0	10,1	1,2	88,7	256	256	
Азтреонам	48,7	31,0	16,9	2,1	0,6	0,2	0,2							99,3	0,4	0,4	0,125	0,25	
Азтреонам/авибактам (n=532)	11,3	1,6	2,1	2,5	1,9	3,6	7,4	3,6	5,3	9,7	15,4	35,8		17,5	1,9	80,7	64	128	
Ципрофлоксацин				0,5	4,7	13,7	28,4	26,2	8,4	2,2	0,9	1,1	13,9	81,8	2,2	16,0	4	512	
Амикацин				1,0	8,4	19,8	11,1	0,6	0,9	2,0	10,8	18,9	9,7	40,8	0,9	58,3	32	256	
Гентамицин	2,6	8,5	3,6	1,9	4,3	10,3	22,0	17,1	8,8	20,9				20,9	10,3	68,8	8	64	
Нетилимидин (n=532)	0,4	7,1	7,0	0,9	0,7	1,7	10,3	28,8	19,3	7,4	2,1	14,3		16,1	1,7	82,2	16	256	
Тобрамицин				0,3	2,2	11,8	17,3	6,0	4,1	19,8	30,3	7,4	0,1				16	32	
Доксициклин	2,5	10,0	35,4	31,2	11,0	5,5	2,1	0,9	1,5					79,1	11,0	10,0	1	2	
Тигециклин	1,4	6,6	36,7	29,3	14,0	4,2	1,9	1,4	1,6	0,4	1,0	0,6	1,1	92,1		7,9	0,5	2	
Колистин				10,3	3,8	4,2	4,1	1,7	2,1	0,5	0,1	1,5	0,3	5,2	66,3	24,1	2,1	73,8	256
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) <sup>2</sup>				0,3	0,6	0,9	3,6	10,2	20,8	20,2	15,7	12,7	15,1	56,5		43,5	32	256	
Фосфомидин				0,3	0,1	0,1								36,3		63,7	32	256	
Хлорамфеникол				0,3	0,1	0,1	1,6	19,6	14,6	11,6	3,9	5,2	39,5						

Таблица 4. Чувствительность нозокомиальных изолятов *E. coli* (n=438) к антибактериальным препаратам

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л													% изолятов по категориям <sup>1</sup>			МПК, мг/л		
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	
Амоксициллин/клавулановая кислота (2 мг/л)				1,1	8,5	11,9	11,9	13,7	10,1		9,6	11,6	21,7	33,3		66,7		32	256
Ампициллин				0,2	0,5	7,3	14,4	3,7	0,2	1,4	2,3	70,1		26,0		74,0		256	256
Пиперациллин/газобактам (4 мг/л)				0,2	3,9	14,6	29,7	13,0	8,5	12,6	7,3	2,3	4,3	69,9	12,6	17,6	4	64	
Тикарциллин/клавулановая кислота (2 мг/л)				0,5	0,5	6,6	9,6	5,5	3,9	6,6	8,9	17,4	40,6	22,6	3,9	73,5	128	256	
Цефепим	33,1	2,1	1,8	2,3	1,4	3,7	4,3	7,8	7,8	6,2	4,8	7,3	17,6	40,6	8,0	51,4	8	256	
Цефокситин				0,5	0,7	7,5	35,8	33,3	9,4	3,0	3,7	1,8	4,3				8	32	
Цефотаксим	26,5	8,5	0,9	0,5	0,9			1,4	2,3	1,4	3,0	5,5	49,3	37,2		62,8	128	256	
Цефтазидим	3,4	17,8	13,5	3,4	2,5	5,5	4,8	3,4	5,9	12,6	7,5	11,2	8,5	40,6	10,3	49,1	4	128	
Цефтазидим/авибактам (4 мг/л) (n=319)	32,3	30,7	18,5	10,0	3,8	0,9	1,6	0,3					1,9	98,1		1,9	0,125	0,5	
Дорипенем (n=351)	94,3	2,9	0,3	0,6	0,3	0,3		0,6		0,9				98,3	0,3	1,4	0,06	0,06	
Имипенем	27,4	60,7	5,7	3,2	1,6	0,2		0,7	0,5					98,9	0,7	0,5	0,125	0,25	
Меропенем	95,0	2,3	0,7	0,2	0,2			0,2		0,7				98,4	0,9	0,7	0,06	0,06	
Эртапенем	79,2	11,0	4,1	2,5	1,1	0,5	0,2	0,5	0,2	0,7				96,8	1,1	2,1	0,06	0,125	
Азтреонам	22,2	12,1	2,1	0,7	0,5	1,1	3,2	6,4	5,7	8,5	10,1	7,8	19,9	37,4	4,3	58,2	16	256	
Азтреонам/авибактам (4 мг/л) (n=319)	86,2	7,8	0,9	0,9	0,3	0,9	0,3	0,3					0,9	96,2	1,3	2,5	0,06	0,125	
Ципрофлоксацин	36,1	2,3	2,3	2,1	1,8			1,6	3,7	7,8	11,0	15,1	16,4	42,7	1,8	55,5	16	128	
Амикацин				2,7	16,7	37,4	21,5	13,0	2,3	1,1	0,9	4,4		91,3	2,3	6,4	2	8	
Гентамицин	0,5	1,1	18,3	32,0	10,1	0,7	0,7	2,3	6,6	12,6	8,2	7,1		61,9	0,7	37,4	1	128	
Нетилимидин (n=319)	4,7	37,6	11,6	3,1	4,4	10,3	17,2	5,0	6,0					57,1	4,4	38,6	1	32	
Тобрамицин	0,7	20,6	26,5	4,8	4,8	6,9	11,6	11,9	7,1	0,7	4,6			52,5	4,8	42,7	2	64	
Доксициклин	2,7	13,5	17,8	6,2	8,5	13,7	13,0	16,2	8,0	0,2	0,2			8			8	32	
Тигециклин	11,7	36,5	27,4	13,9	3,0	0,5	1,1	2,5	1,4	2,1				92,5	0,5	7,1	0,25	1	
Колистин	5,5	18,0	46,4	22,6	3,2	0,7	1,6	0,2					1,8	96,4		3,7	0,25	0,5	
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19) <sup>2</sup>	32,9	6,6	3,4	1,1						0,9	2,1	41,3	11,2	44,1	0,5	55,5	128	256	
Фосфомидин				11,2	23,7	18,7	19,6	12,3	5,0	3,4	2,7	1,4	0,5	1,3	96,8		3,2	1	8
Хлорамфеникол	0,2			0,2	1,1	5,9	44,3	15,3	10,1	3,2	3,0	6,9	9,8	67,1		32,9	4	128	

**Таблица 5.** Чувствительность нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих хромосомные AmpC цефалоспорины (n=249)<sup>1</sup>, к антибактериальным препаратам

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям <sup>1</sup>				МПК, мг/л		
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Амоксициллин/клавулановая кислота (2 мг/л)	0,4				0,8	0,4	0,4	0,8	1,2	5,6	4,8	18,1	67,5	2,8	97,2		256	256
Ампициллин		0,4	0,8			0,4	3,2	4,4	4,0	8,8	10,0	67,5	5,2	94,8		256	256	
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)		4,4	4,0	4,0	2,8	22,1	19,3	8,4	7,2	6,0	8,8	8,8	61,0	7,2	31,7	4	128	
Тикарциллин/клавулановая кислота (2 мг/л)		1,6	0,8	1,6	0,8	1,6	11,2	18,1	6,4	4,0	3,2	4,4	48,6	33,3	6,4	60,2	128	256
Цефепим	24,1	9,6	10,8	4,8	5,2	5,6	2,8	3,2	4,0	4,0	6,8	12,1	54,6	8,4	37,0	1	256	
Цефокситин		0,8			0,4	0,4	1,2	7,6	13,7	10,0	12,1	18,5	35,3			128	256	
Цефотаксим	4,4	5,2	11,2	10,4	6,8	1,6	5,6	1,2	1,6	2,8	6,4	4,4	38,2	1,6	60,2	32	256	
Цефтазидим	3,2	2,4	15,7	16,1	8,0	2,4	2,4	5,6	2,0	5,6	10,8	15,7	10,0	45,4	4,8	49,8	4	256
Цефтазидим/авибактам (4 мг/л) (n=169)	16,6	10,1	23,7	22,5	20,7	4,1	1,2	0,6				0,6				0,25	1	
Дорипенем (n=190)	62,1	22,1	7,9	3,7	2,6			0,5	1,1				98,4	0,6		0,06	0,25	
Имипенем	11,2	16,1	29,3	18,1	12,1	8,4	2,0	1,6	0,8	0,4			95,2	3,6	1,2	0,25	2	
Меропенем	77,5	12,9	3,2	2,0	2,4	0,4		0,4	0,8	0,4			98,4	0,4	1,2	0,06	0,125	
Эртапенем	58,1	16,5	8,9	5,7	4,0	1,6	2,0	1,2	0,8	1,2			89,1	4,0	6,9	0,06	1	
Азтреонам	16,9	15,7	9,6	2,8	2,0	0,4	1,2	4,0	4,4	6,8	11,2	7,6	17,3	47,0	1,6	51,4	8	256
Азтреонам/авибактам (4 мг/л) (n=169)	52,1	23,1	8,3	11,2	3,6	0,6							1,2	98,2	0,6	1,2	0,06	0,5
Ципрофлоксацин	41,8	16,9	4,4	4,0	7,6	4,0	3,2	3,6	4,4	2,0	3,2	4,8	11,3	67,1	7,6	25,3	0,125	32
Амикацин				2,8	36,1	27,3	16,5	3,6	1,6	0,8			11,3	86,4	1,6	12,1	2	256
Гентамицин	0,8	20,5	17,7	20,1	7,2	1,2	1,2	1,2	1,6	5,2	7,6	4,4	12,5	66,3	1,2	32,5	1	256
Нетилицин (n=169)	1,8	30,2	8,9	5,9	6,5	11,2	10,1	10,1	4,1	11,2			53,3	11,2	35,5	2	64	
Тобрамицин	0,8	10,4	25,7	9,6	11,2	7,6	4,4	5,6	10,8	1,6	1,6	11,2	11,2	57,0	7,6	35,3	2	256
Доксикалин	0,8			7,6	7,6	28,1	15,3	18,5	12,5	11,2	4,0	1,2	0,8			4	32	
Тигецилин				34,9	23,7	13,7	12,1	7,2	2,4	0,8			63,9	13,7	22,5	1	8	
Колистин	1,6	34,5	8,4	2,4	1,2	4,8	4,0	0,4	0,4				48,2	51,8		4	256	
Триметоприм/сульфаметоксазол	27,7	18,9	12,5	6,0	1,6	1,2	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	6,0	23,7	66,7	1,2	32,1	0,5	256
Фосфомидин	0,8	0,8	3,6	4,0	4,0	5,6	16,5	20,9	20,1	7,2	4,8	12,5	75,5	24,5		16	256	
Хлорамфеникол	0,4			0,4	0,4	12,5	25,3	30,9	6,4	3,6	2,4	17,7	39,0	61,0		16	256	

4) *Citrobacter freundii* (n=22), *Enterobacter aerogenes* (n=19), *Enterobacter asburiae* (n=4), *Enterobacter cloacae* (n=102), *Enterobacter spp.* (n=2), *Haemilia alvei* (n=2), *Morganella morganii* (n=4), *Providencia rettgeri* (n=4), *Serratia marcescens* (n=73), *Serratia liquefaciens* (n=2).

**Таблица 6.** Чувствительность нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемы (n=130), к антибактериальным препаратам

Антибиотики	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям <sup>1</sup>				МПК, мг/л		
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Амоксициллин/клавулановая кислота (2 мг/л)					0,8	0,8							99,2	0,8	99,2		256	256
Ампициллин					0,8	0,8		1,5			1,5		96,2	0,8	99,2		256	256
Пиперациллин/тазобактам (4 мг/л)					0,8	0,8				2,3	9,2	88,5	100,0	0,8	99,2		256	256
Тикарциллин/клавулановая кислота (2 мг/л)					0,8	0,8	8,5	13,1	10,0	17,7	20,0	7,7	22,3	4,6	95,4		256	256
Цефепим	1,5	0,8	1,5	0,8	1,5	2,3	1,5	1,5	3,9	4,6	2,3	3,9	85,4	4,6	95,4		256	256
Цефотаксим		0,8			2,3	3,1	0,8	4,6	1,5		13,1	20,0	53,9	6,2	5,4	88,5	256	256
Цефтазидим	2,0	9,2	29,6	29,6	4,1	2,0							23,5	76,5		23,5	1	256
Цефтазидим/авибактам (4 мг/л) (n=98)		5,1	17,2	12,1	10,1	5,1	4,0	15,2	31,3				34,3	34,3	10,1	55,6	8	32
Дорипенем		0,8	1,5	6,2	19,2	6,9	5,4	7,7	13,1	39,2			34,6	34,6	13,1	52,3	16	32
Имипенем		0,8	1,5	12,3	10,0	10,0	4,6	5,4	9,2	45,4			35,4	35,4	10,0	54,6	16	32
Меропенем		1,5	1,5	2,3	3,9	11,5	11,5	6,2	6,9	54,6			5,4	5,4	3,9	90,8	32	32
Эртапенем	0,8	2,3	3,1	2,3	0,8	1,5	0,8	3,1	3,1	6,2	10,8	65,4	9,2	1,5	89,2		256	256
Азтреонам	31,6	36,7	24,5	4,1			2,0	1,0					96,9	3,1		0,125	0,25	
Азтреонам/авибактам (4 мг/л) (n=98)	3,9	0,8	0,8		0,8	2,3	3,1	4,6	5,4	5,4	14,6	58,5	5,4	0,8	93,9		128	128
Ципрофлоксацин		0,8	3,1	16,9	24,6	9,2	5,4	3,9	4,6				54,6	5,4	40,0	8	512	
Амикацин		0,8	3,1	19,2	10,0	2,3	0,8	0,8	3,1	12,3	8,5	38,5	35,4	35,4	0,8	63,9	64	256
Гентамицин		2,0	3,1	1,0	3,1	1,0	10,2	17,4	17,4	7,1	37,8		10,2	10,2	79,6	16	64	
Нетилицин (n=98)		0,8	1,5	3,1	2,3	1,5	6,2	23,1	12,3	12,3	10,0	26,9	7,7	7,7	1,5	90,8	32	256
Тобрамицин		1,5	5,4	20,8	31,5	18,5	17,7	4,6					59,2	18,5	22,3	1	4	
Доксикалин		1,5	5,4	20,8	31,5	18,5	17,7	4,6					77,7	77,7	22,3	0,5	64	
Колистин	0,8	11,5	23,1	29,2	8,5	4,6	1,5	3,1	2,3	1,5	6,2	2,3	5,4	23,9	3,9	72,3	256	256
Триметоприм/сульфаметоксазол		2,3	6,9	6,2	4,6	3,9	3,9	5,4	9,2	12,3	22,3	19,2	29,2	29,2	70,8	64	256	
Фосфомидин		0,8			1,5			5,4	9,2	12,3	22,3	19,2	29,2	29,2	70,8	64	256	
Хлорамфеникол					0,8	0,8	4,6	6,2	10,8	4,6	6,2	7,7	59,2	11,5	88,5		256	256

Нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к оксимино-β-лактамам (цефалоспорином III-IV поколения и азтреонаму) выявлена у >75% всех изолятов энтеробактерий, в том числе, у >90% изолятов *K. pneumoniae*, у >60% изолятов *E. coli* и от 45,4% (к цефепиму) до 61,8% (к цефотаксиму) изолятов – продуцентов хромосомных AmpC. На рисунке 2 представлены данные динамики устойчивости к цефалоспорином III-IV поколения у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по результатам исследования «МАРАФОН», а также более ранних исследований, проведенных НИИАХ/МАКМАХ [2, 5].

Нечувствительность к карбапенемам – меропенему, дорипенему, имипенему и эртапенему, проявляли, соответственно, 6,9%, 7,8%, 8,5% и 18,0% всех изолятов энтеробактерий. Наиболее высокая частота резистентности к карбапенемам отмечена среди изолятов *K. pneumoniae*: 12,4%, 14,1%, и 12,6% и 31,1%, соответственно. Продукция карбапенемаз, относящихся к группам OXA-48 (n=106), NDM-1 (n=27), VIM (n=2) и KPC (n=1) выявлена у 130 (7,8%) изолятов, включая 118 (14,5%) изолятов *K. pneumoniae*, 3 (0,7%) – *E. coli*, 3 (3,4%) – *Proteus mirabilis*, 3 (4,1%) – *Serratia marcescens*, 1 (4,5%) – *Citrobacter freundii*, 1 (1,6%) – *Klebsiella oxytoca* и 1 (1,0%) – *Enterobacter cloacae* (Таб. 7). Кроме того, у 6 (4,6%) карбапенемазопродуцирующих изолятов энтеробактерий (*K. pneumoniae*) выявлена сочетанная продукция карбапенемаз групп OXA-48 и NDM. Таким образом, по сравнению с результатами предшествующих исследований [1, 3, 5], в 2013-2014 гг. отмечено существенное увеличение частоты устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз (Рис. 3).

Наиболее высокую активность в отношении изолятов Enterobacteriaceae показали комбинации азтреонама и цефтазидима с новым ингибитором β-лактамаз авибактамом – азтреонам/авибактам и цефтазидим/авибактам, нечувствительность к которым составила 1,9% и 2,6% соответственно.

Среди не-β-лактаменных антибиотиков высокую активность *in vitro* показал амикацин – 16,6% нечувствительных изолятов. Нечувствительность к колистину, тигециклину и фосфомицину составила, соответственно, 18,8%, 23,5% и 28,2% всех изолятов, принадлежащих в основном к видам Enterobacteriaceae с природной резистентностью. Приобретенная резистентность к колистину, тигециклину и фосфомицину была выявлена, соответственно, у 7,9%, 21,0% и 43,5% изолятов *K. pneumoniae*, а также впервые [5] у 3,7%, 7,5% и 3,2% изолятов *E. coli*, соответственно.

Таблица 7. Видовой состав изолятов – представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующих известные карбапенемазы

Вид	Количество	Типы карбапенемаз				
		NDM	NDM	OXA-48	KPC	OXA-48+NDM
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	118	2	21	100	11	6
<i>Escherichia coli</i>	3		3			
<i>Proteus mirabilis</i>	3		3			
<i>Serratia marcescens</i>	3			3		
<i>Citrobacter freundii</i>	1			1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1			1		
	130	2	27	106	1	6

В соответствии с международно принятыми критериями [23], фенотипом множественной резистентности (MDR – устойчивости к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям) обладали 1473 (88,2%) изолятов, включая всех продуцентов карбапенемаз, а фенотипом экстремальной резистентности (XDR – устойчивости к препаратам всех, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов) – 19 (1,1%) изолятов Enterobacteriaceae. Все XDR изоляты сохраняли чувствительность к азтреонаму/авибактаму и 13 из них – к цефтазидиму/авибактаму. Кроме того, на основании полученных значений МПК карбапенемов 11 XDR изолятов были оценены как чувствительные к меропенему, 10 – к дорипенему, 8 – к имипенему и эртапенему; при этом у 2 из них была выявлена продукция карбапенемазы группы OXA-48.

Результаты оценки чувствительности карбапенемазопродуцирующих изолятов энтеробактерий представлены в таблице 6. Согласно рекомендациям EUCAST, современные пограничные концентрации, используемые для интерпретации результатов определения чувствительности к карбапенемам, позволяют выявить подавляющее большинство штаммов, обладающих значимыми механизмами резистентности. Однако МПК эртапенема, дорипенема, имипенема и меропенема не превышали уровни пограничных значений для умеренно-резистентных штаммов, соответственно, у 5,4%, 34,3%, 34,6% и 35,4% карбапенемазопродуцирующих изолятов, включенных в исследование в 2013-2014 гг.

В отношении изолятов энтеробактерий, экспрессирующих известные карбапенемазы, наиболее высокую активность *in vitro* показали комбинации азтреонама и цефтазидима с авибактамом. При этом выявлена ожидаемая активность цефтазидима-авибактама в отношении всех протестированных к данной комбинации изолятов энтеробактерий, продуцирующих сериновые карбапенемазы групп OXA-48 и KPC, и азтреонама/авибактама в отношении всех протестированных продуцентов металло-β-лактамаз.

По сравнению с предыдущим этапом исследования (2011-2012 гг.) отмечается снижение активности не-β-лактаменных антибиотиков в отношении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий. Доля чувствительных изолятов составила: к амикацину – 54,6% по сравнению с 81,0% в 2011-2012 гг., к колистину – 77,7% по сравнению с 95,2%, к фосфомицину – 29,2% по сравнению с 71,4% и тигециклину – 59,2 по сравнению с 76,2% в 2011-2012 гг.

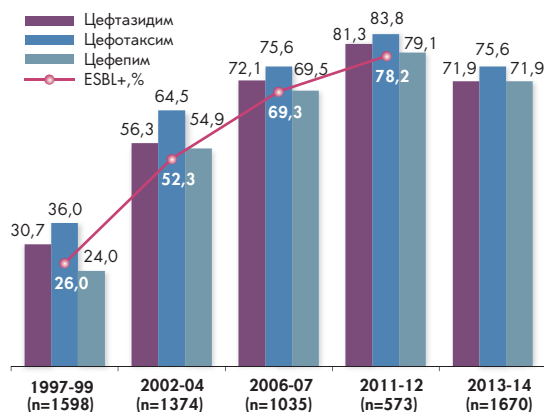


Рисунок 2. Динамика устойчивости\* к цефалоспорином III-IV поколения и продукции ESBL у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.  
\* % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных изолятов).

## Заключение

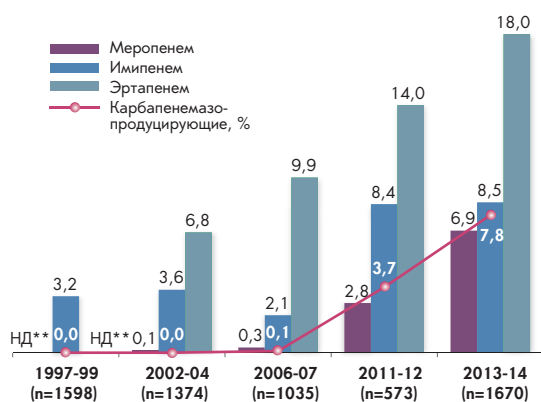
Результаты данного исследования свидетельствуют о широком распространении резистентности к большинству антибактериальных препаратов среди нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в России.

Крайне высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>75%) и, прежде всего, у *K. pneumoniae* (>90%), исключает возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных инфекций, вызванных Enterobacteriaceae.

Несмотря на то, что карбапенемы сохраняют активность в отношении большинства (82,0-92,2%) нозокомиальных штаммов энтеробактерий, следует отметить нарастающее увеличение доли изолятов, резистентных к препаратам данной группы, и, в том числе, штаммов, продуцирующих карбапенемазы (7,8%), а также разнообразия карбапенемаз и расширение видового состава карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий. Обязательный мониторинг устойчивости к карбапенемам и ограничение их неоправданного использования являются в этой ситуации абсолютно необходимыми для сдерживания дальнейшего роста резистентности.

Высокая частота сочетанной устойчивости к традиционно используемым не-β-лактамам антибиотикам: аминогликозидам (гентамицину, нетилмицину и тобрамицину – 49,7-65,5%) и фторхинолонам (65,4%), также не позволяет рекомендовать их широкое применение (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии) за исключением случаев подтвержденной чувствительности или при наличии актуальных и достоверных локальных данных о низкой распространенности резистентности.

Использование так называемых «препаратов резерва»: тигециклина, колистина и фосфомицина, проявляющих активность в отношении >70% нозокомиальных штаммов энтеробактерий, может быть рекомендовано в стационарах с высоким уровнем распространенности карбапенеморезистентных штаммов. При этом, учитывая известные ограничения в спектре активности и фармакокинетике данных препаратов, а также увеличение частоты устойчивости к ним нозокомиальных штаммов энтеробактерий, такие рекомендации должны быть основаны на актуальных локальных данных оценки чувствительности.



**Рисунок 3.** Динамика устойчивости\* к карбапенемам и продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИХ/МАКМАХ.

\* % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных изолятов).

\*\* НД – нет данных

Высокая активность *in vitro* комбинаций азтреонама и цефтазидима с авибактамом (в отношении >97% нозокомиальных штаммов энтеробактерий) предполагает возможность эффективной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами энтеробактерий, при появлении этих препаратов в клинической практике. Однако, учитывая механизм действия данных препаратов, быстрое распространение карбапенемазопродуцирующих штаммов и разнообразие карбапенемаз, такая терапия должна основываться на результатах своевременной и достоверной микробиологической диагностики.

## Литература

- P1. 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.
- Sukhorukova M, Kozyreva V, Ivanchik N, Edelstein M, Kozlov R. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2010. Vienna, Austria. Abstract P716.
- 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.
- 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.
- Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ, Иванчик НВ, Тимохова АВ, Дехнич АВ, Козлов РС. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014;16:254-65.
- Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-84.
- Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect 2013;19:141-60.
- Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11:297-308.
- Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Strachounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3724-32.
- 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.
- Canton R, Akova M, Carmeli Y, et al. European network on carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012;18:413-31.
- Shevchenko OV, Mudrak DY, Skleenova EY, Kozyreva VK, Ilina EN, Ikryanikova LN, Alexandrova IA, Sidorenko SV, Edelstein MV. First detection of VIM-4 metallo-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. Clin Microbiol Infect 2012;18:E214-7.
- Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Ilina EN, Lobzin YV, Shlyapnikov SA, Sidorenko SV. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents 2014 44:152-5.
- Barantsevich EP, Churkina IV, Barantsevich NE, Pelkonen J, Schlyakhto EV, Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. J Antimicrob Chemother 2013;68:1204-6.
- Wiegand I, Hilpert K, Hancock RE. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. Nat Protoc 2008;3:163-75.
- Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother 2001;48(S1):5-16.
- 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.

18. 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.
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 7.1 2017. Available at URL: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
20. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к Антимикробным препаратам». Версия 2015-02. Доступно по URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST breakpoints for ceftazidime-avibactam. Available at URL: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
22. 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.
23. 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, Kretchikova OI, et al. Antimicrobial resistance patterns of gram-negative nosocomial pathogens in Russian ICUs. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2008;10:96-112.
2. Sukhorukova M, Kozyreva V, Ivanchik N, Edelstein M, Kozlov R. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2010. Vienna, Austria. Abstract P716.
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. Edelstein MV, Skleenova EYu, Shevchenko OV, et al. Prevalence and molecular epidemiology of gram-negative bacteria producing metallo- $\beta$ -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 Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother* 2014;16:254-65.
6. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
7. Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:141-60.
8. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:297-308.
9. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Strachounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3724-32.
10. 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.
11. Canton R, Akova M, Carmeli Y, et al. European network on carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413-31.
12. Shevchenko OV, Mudrak DY, Skleenova EY, Kozyreva VK, Ilina EN, Ikryanikova IN, Alexandrova IA, Sidorenko SV, Edelstein MV. First detection of VIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Russia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E214-7.
13. Ageevets VA, Partina IV, Lisitsyna ES, Ilina EN, Lobzin YV, Shlyapnikov SA, Sidorenko SV. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:152-5.
14. Barantsevich EP, Churkina IV, Barantsevich NE, Pelkonen J, Schlyakhto EV, Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1204-6.
15. Wiegand I, Hilpert K, Hancock RE. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc* 2008;3:163-75.
16. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(S1):5-16.
17. 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
18. 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.
19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 7.1 2017. Available at URL: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
20. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к Антимикробным препаратам». Версия 2015-02. Доступно по URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST breakpoints for ceftazidime-avibactam. Available at URL: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
22. 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.
23. 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.