

УДК

## Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России

Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, О.И. Кречикова, М.В. Сухорукова, О.В. Шевченко, М.В. Эйдельштейн, Р.С. Козлов, исследовательская группа РОСНЕТ\*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Проведено изучение чувствительности *in vitro* 3042 грамотрицательных микроорганизмов, выделенных в 2002–2004 гг. от пациентов с нозокомиальными инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 34 лечебно-профилактических учреждений России (проект «РЕЗОРТ»), к амикацину, амоксициллину/клавуланату, ампициллину, гентамицину, имипенему, ко-тримоксазолу, левофлоксацину, меропенему, моксифлоксацину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, полимиксину В (только *Pseudomonas aeruginosa*), тикарциллину/клавуланату, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефотак-

сициллину/клавуланату, ампициллину, гентамицину, имипенему, ко-тримоксазолу, левофлоксацину, меропенему, моксифлоксацину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, полимиксину В (только *Pseudomonas aeruginosa*), тикарциллину/клавуланату, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефотак-

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

\* – исследовательская группа РОСНЕТ:

В.Б. Туркутюков – Краевая клиническая больница № 1, Владивосток

Г.И. Нехаева – Городская клиническая больница № 10 «Электроника», Воронеж

Д.Н. Бочкарев – Городская клиническая больница № 7, Волгоград

С.М. Розанова – Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург

Л.Г. Боронина – Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

Е.Д. Агапова – Областная детская клиническая больница, Иркутск

Н.Е. Марусина – Республиканская детская клиническая больница, Казань

И.Г. Мултых – Городская клиническая больница № 2, Краснодар

В.К. Тарабан – Краевая клиническая больница, Краснодар

Д.Э. Здзитовецкий – Клиническая больница скорой медицинской помощи, Красноярск

Н.И. Сарматова – Краевая клиническая больница, Красноярск

Ю.Г. Тихонов – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

С.В. Поликарпова – Городская клиническая больница № 15, Москва

Л.В. Большаков, Н.С. Богомолова – Российский научный центр хирургии РАМН, Москва

Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова – Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Е.В. Галеева – Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва

А.Н. Круглов, Н.Д. Вышелеская – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

И.А. Александрова – НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

Н.В. Белобородова, Т.Ю. Вострикова – Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва

В.Н. Ильина – Областная клиническая больница, Новосибирск

С.Ф. Иванова – Областная клиническая больница, Омск

С.В. Скальский – Омская государственная медицинская академия, Омск

Н.А. Зубарева – Городская клиническая больница № 6, Пермь

Т.Н. Суборова – Клиника военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

В.А. Малышева – Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

В.В. Осипова – Областная клиническая больница, Смоленск

Е.В. Щетинин – Детская краевая клиническая больница, Ставрополь

Т.А. Николаева, Н.М. Мартьянова – Городская клиническая больница №5, Тольятти

Л.В. Гудкова – Областная клиническая больница, Томск

О.А. Оргенберг, М.А. Ушакова – Городская клиническая больница № 2, Тюмень

С.Г. Хасанова – Городская клиническая больница № 21, Уфа

Л.А. Габбасова, Т.И. Колесник – Городская клиническая больница № 6, Челябинск

И.А. Торопова – Республиканская больница, Центр ЭМП, Якутск

Ш.Х. Палютин, С.И. Монахова – Медсанчасть нефтеперерабатывающего завода, Ярославль

симу, цефтазидиму, цефтриаксону, ципрофлоксацину, эртапенему.

Основными грамотрицательными возбудителями нозокомиальных инфекций в ОРИТ были *P. aeruginosa* (34,6%), *Acinetobacter baumannii* (15,1%) и представители семейства *Enterobacteriaceae* (45,2%), прежде всего – *Klebsiella pneumoniae* (13,8%) и *Escherichia coli* (12,8%). Штаммы *P. aeruginosa* характеризовались высокой частотой резистентности ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В, нечувствительными к которому были всего 5,8% штаммов. Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *A. baumannii* обладали цефоперазон/сульбактам, ими-

пенем и меропенем, устойчивыми к которым были 2,2, 2,2 и 3,5% штаммов соответственно. Максимальную активность в отношении представителей *Enterobacteriaceae* проявляли карбапенемы: имипенем, меропенем (резистентных штаммов не обнаружено) и эртапенем (1 устойчивый штамм). Распространенность продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) была высокой среди всех видов энтеробактерий (52,3%), достигая у наиболее часто выделяемых *K. pneumoniae* и *E. coli* 81,4 и 49,7% штаммов соответственно.

**Ключевые слова:** ОРИТ, нозокомиальные инфекции, грамотрицательные возбудители, антибиотикорезистентность.

## Antimicrobial Resistance Patterns of Gram-negative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs

G.K. Reshedko, E.L. Ryabkova, O.I. Kretchikova, M.V. Sukhorukova, O.V. Shevchenko, M.V. Edelstain, R.S. Kozlov, on behalf of ROSNET study group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

*In vitro* susceptibility study of 3042 gram-negative nosocomial strains isolated during 2002-04 from patients with nosocomial infections in 34 Russian ICUs was performed (in the framework of «RESORT» survey). The following antibiotics were tested: amikacin, amoxicillin/clavulanic acid, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, cefotaxime, cefotaxime/clavulanic acid, ceftazidime, ceftazidime/clavulanic acid, ceftriaxone, ciprofloxacin, ertapenem, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, moxifloxacin, piperacillin, piperacillin/tazobactam, polymyxin (for *Pseudomonas aeruginosa*), ticarcillin/clavulanic acid.

The most common pathogens were *P. aeruginosa* (34,6%), *Acinetobacter baumannii* (15,1%). *Klebsiella*

*pneumoniae* (13,8%), *Escherichia coli* (12,8%). *P. aeruginosa* displayed high level resistance to all agents tested except polymyxin B (5,8% unsusceptible strains). Cefoperazone/sulbactam, imipenem and meropenem showed excellent activity against *A. baumannii* with 2,2%, 2,2% and 3,5% unsusceptible strains, respectively. Imipenem and meropenem retain their high activity against nosocomial *K. pneumoniae* and *E. coli*: all strains were susceptible to these agents. Only 2,6% *K. pneumoniae* and 0,5% *E. coli* were unsusceptible to ertapenem. High levels of ESBL production were found in *K. pneumoniae* and *E. coli* (81,4% and 49,7%, respectively).

**Key words:** ICU, nosocomial infections, gram-negative pathogens, resistance.

## Введение

Нозокомиальные инфекции развиваются у 5–15% госпитализированных пациентов [1]. Наибольшему риску развития нозокомиальных инфекций подвержены пациенты *отделений реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), у которых частота развития нозокомиальных инфекций в 5–10 раз выше по сравнению с пациентами других отделений [2]. Несмотря на существующие различия в частоте нозокомиальных инфекций в зависимости от типа ОРИТ, географического положения, популяции пациентов и существующей практики инфекцион-

ного контроля, в среднем у 20% пациентов ОРИТ возможно развитие нозокомиальной инфекции [3]. Нозокомиальные инфекции приводят к увеличению сроков нахождения пациентов в ОРИТ, искусственной вентиляции легких [4], ухудшают прогноз, увеличивают стоимость лечения [5], способствуют распространению в стационаре резистентных штаммов микроорганизмов. До 50% нозокомиальных инфекций в ОРИТ вызваны грамотрицательными возбудителями [6].

Цель настоящего исследования – получение данных о структуре и антимикробной резистентности

грамотрицательных возбудителей, что необходимо для проведения эффективной эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в ОРИТ.

### Материал и методы

В исследование были включены пациенты с нозокомиальными инфекциями в ОРИТ многопрофильных стационаров. Клинический материал у пациентов получали при наличии клинически и лабораторно подтвержденного инфекционного процесса. Исследование клинического материала проводили в локальных микробиологических лабораториях. Все выделенные штаммы передавали на транспортных средах в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) где проводили их окончательную идентификацию, после чего до момента тестирования штаммы хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  в триптиказо-соевом бульоне (bioMerieux, Франция) с добавлением 20% стерильного глицерина.

Чувствительность к антибиотикам определяли с использованием метода разведения в агаре Мюллера–Хинтон (BBL, США) в соответствии

с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам – CLSI/NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), 2004 [7].

Суточные культуры микроорганизмов разводили в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия до соответствия стандарту мутности 0,5 по МакФарланду и наносили на чашки с антибиотиками с использованием автоматического инокулятора Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями CLSI/NCCLS [7, 8] (табл. 1 и 2). Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии цефоперазона. Результаты определения чувствительности *P. aeruginosa* к полимиксину В интерпретировали согласно критериям Французского общества по микробиологии (SFM – Societe Francaise de Microbiologie), 2003 [9].

Внутренний контроль качества определения чувствительности осуществляли с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli*

Таблица 1. **Использованные пограничные концентрации МПК для интерпретации результатов определения чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к антибактериальным препаратам [7, 8] и распределения их по степени чувствительности**

Антибиотик	МПК, мг/л		
	чувствителен	умеренно резистентен	резистентен
Амикацин	$\leq 16$	32	$\geq 64$
Амоксициллин/клавуланат	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$
Ампициллин	$\leq 8$	16	$\geq 32$
Гентамицин	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Имипенем	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Ко-тримоксазол	$\leq 2/38$	–	$\geq 4/76$
Левифлоксацин	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Меропенем	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Моксифлоксацин	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Пиперациллин	$\leq 16$	32-64	$\geq 128$
Пиперациллин/тазобактам	$\leq 16/4$	32/4–64/4	$\geq 128/4$
Тикарциллин/клавуланат	$\leq 16/2$	32/2–64/2	$\geq 128/2$
Цефепим	$\leq 8$	16	$\geq 32$
Цефоперазон	$\leq 16$	32	$\geq 64$
Цефоперазон/сульбактам	$\leq 16$	32	$\geq 64$
Цефотаксим	$\leq 8$	16–32	$\geq 64$
Цефтазидим	$\leq 8$	16	$\geq 32$
Цефтриаксон	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$
Ципрофлоксацин	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Эртапенем	$\leq 2$	4	$\geq 8$

Таблица 2. **Использованные пограничные концентрации МПК для интерпретации результатов определения чувствительности неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов [7, 8] и распределения их по степени чувствительности**

Антибиотик	МПК, мг/л		
	чувствителен	умеренно резистентен	резистентен
Амикацин	≤16	32	≥64
Гентамицин	≤4	8	≥16
Имипенем	≤4	8	≥16
Ко-тримоксазол	≤2/38	–	≥4/76
Левифлоксацин	≤2	4	≥8
Меропенем	≤4	8	≥16
Моксифлоксацин	≤2	4	≥8
Пиперациллин	≤16	32–64	≥128
Пиперациллин ( <i>P. aeruginosa</i> )	≤64	–	≥128
Пиперациллин/тазобактам	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4
Пиперациллин/тазобактам ( <i>P. aeruginosa</i> )	≤64	–	≥128
Полимиксин Б ( <i>P. aeruginosa</i> )	≤2	–	>2
Тикарциллин/клавуланат	≤16/2	32/2–64/2	≥128/2
Тикарциллин/клавуланат ( <i>P. aeruginosa</i> )	≤64/2	–	≥128/2
Цефепим	≤8	16	≥32
Цефоперазон	≤16	32	≥64
Цефоперазон/сульбактам	≤16	32	≥64
Цефотаксим	≤8	16–32	≥64
Цефтазидим	≤8	16	≥32
Цефтриаксон	≤8	16–32	≥64
Ципрофлоксацин	≤1	2	≥4

АТСС 35218 и *P. aeruginosa* АТСС 27853, которые тестировали параллельно с клиническими микроорганизмами.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы M-Lab® (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск).

При характеристике микроорганизмов использовались общепринятые показатели «чувствительные», «умеренно резистентные» и «резистентные». «Умеренно резистентные» и «резистентные» штаммы были объединены в категорию «нечувствительные».

Выявление продукции *бета*-лактамаз *расширенного спектра* (БЛРС) у энтеробактерий проводили в соответствии со стандартами CLSI/NCCLS [7].

Для энтеробактерий дополнительно определяли *минимальную подавляющую концентрацию* (МПК) цефотаксима/клавуланата и цефтазидима/клавуланата, после чего сравнивали МПК соответствующих цефалоспоринов и их комбинаций с клавуланатом. При снижении МПК цефотаксима или

цефтазидима не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двукратных разведения) в присутствии ингибитора, по сравнению со значениями МПК соответствующих цефалоспоринов без ингибитора, штамм расценивали как продуцент БЛРС.

Наряду с описанным выше методом для выявления продуцентов БЛРС использовали метод двойных дисков. На поверхность агара наносили взвесь микроорганизмов стандартной мутности, через 5–10 мин в центре чашки Петри накладывали диски с амоксициллином/клавуланатом (20/10 мкг) и на расстоянии 20 и 30 мм от него – диски с цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Микроорганизм считался продуцентом БЛРС, если наблюдали увеличение зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска, содержащего клавулановую кислоту.

Штамм энтеробактерий расценивали как продуцент БЛРС, если были получены положительные результаты при использовании хотя бы одного из двух данных методов.

Определение продукции *метало-β*-лактамаз

(МБЛ) у штаммов неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.) проводили с помощью «метода двойных дисков с ЭДТА». На поверхность агара Мюллера–Хинтона наносили взвесь бактериальных клеток (мутность 0,5 по МакФарланду) и после 5–10-минутного подсыхания накладывали диски согласно следующей схеме: в центр – пустой диск, на который впоследствии наносили 5 мкл 0,5 М раствора ЭДТА (рН 8,0), по бокам от него на расстоянии 15 мм между центрами дисков – диски с цефтазидимом (30 мкг), имипенемом (10 мкг) и меропенемом (10 мкг). Интерпретацию результатов осуществляли после 16–18 часов инкубации при 35 °С.

### Результаты исследования

В исследовании приняли участие 33 стационара из 22 городов различных регионов России: Краевая клиническая больница № 1 (Владивосток), Городская клиническая больница № 10 «Электроника» (Воронеж), Городская клиническая больница № 7 (Волгоград), Городская клиническая больница № 40 (Екатеринбург), Областная детская клиническая больница (Екатеринбург), Областная детская клиническая больница (Иркутск), Республиканская детская клиническая больница (Казань), Городская клиническая больница № 2 (Краснодар), Краевая клиническая больница (Краснодар), Клиническая больница скорой медицинской помощи (Красноярск), Краевая клиническая больница (Красноярск), Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко (Москва), Городская клиническая больница № 15 (Москва), Российский научный центр хирургии РАМН (Москва), Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва), Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского (Москва), Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва), НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Москва), НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва), Областная клиническая больница (Новосибирск), Областная клиническая больница (Омск), Городская клиническая больница № 6 (Пермь), Клиника военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Городская многопрофильная больница № 2 (Санкт-Петербург), Областная клиническая больница (Смоленск), Детская краевая клиническая больница (Ставрополь), Городская клиническая больница № 5 (Тольятти), Областная клиническая больница (Томск), Городская клиническая больница № 2 (Тюмень), Городская клиническая больница № 21 (Уфа), Городская клиническая больница № 6

(Челябинск), Республиканская больница, центр ЭМП (Якутск), Медсанчасть нефтеперерабатывающего завода (Ярославль).

Из них в 28 стационарах проходили лечение взрослые пациенты, в 5 – дети. Всего было обследовано 2296 пациентов с нозокомиальными инфекциями.

Проведено бактериологическое исследование 2493 клинических образцов. Наиболее часто исследовали материал, полученный из нижних дыхательных путей – 1156 (46,4%), отделяемое из ран при инфекциях кожи и мягких тканей – 361 (14,5%), отделяемое из брюшной полости – 355 (14,3%), мочу – 351 (13,7%) и кровь – 64 (2,6%). Структура исследованного клинического материала представлена на рис. 1.

Всего было выделено 3042 штамма грамотрицательных микроорганизмов (см. рис. 1, 2). Основными грамотрицательными возбудителями были: *Pseudomonas aeruginosa* – 1053 (34,6%) и *Acinetobacter baumannii* – 459 (15,1%), а в ряду представителей семейства *Enterobacteriaceae* (рис. 3): *Klebsiella pneumoniae* – 420 (13,8%), *Escherichia coli* – 388 (12,8%), *Enterobacter* spp. – 163 (5,4%), *Proteus* spp. – 163 (5,4%), *Serratia marcescens* – 139 (4,6%), Среди редких грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций следует отметить *Stenotrophomonas maltophilia* – 89 (2,9%), *Klebsiella oxytoca* (0,9%), *Morganella morganii* (0,9%), *Citrobacter freundii* (0,8%), *Burkholderia cepacia* (0,6%), *Providencia* spp. (0,4%), *Chryseobacterium meningosepticum* (0,4%).

*P. aeruginosa* являлась преобладающим грамотрицательным возбудителем при инфекциях различной локализации (частота выделения варьировала от 30,8 до 38,6%). Наряду с *P. aeruginosa* при инфекциях дыхательных путей сравнительно часто выделяли *K. pneumoniae* (17,2%) и *A. baumannii* (15,9%); при инфекциях кожи и мягких тканей – *A. baumannii* (19,5%), *E. coli* (12,5%) и *Proteus* spp. (12,2%); при инфекциях мочевыводящих путей – *E. coli* (25,8%) и *K. pneumoniae* (11%); при интраабдоминальных инфекциях – *E. coli* (20,5%), *K. pneumoniae* (11,9%) и *A. baumannii* (11%).

### Резистентность к антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей

#### Неферментирующие грамотрицательные бактерии

*P. aeruginosa* (табл. 3). Штаммы *P. aeruginosa* отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков, за исключением полимиксина В, нечувствительными к которому были

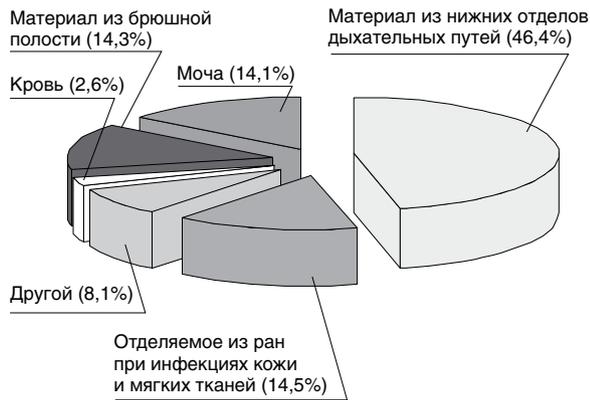


Рис. 1. Структура исследованного клинического материала (n=2493).

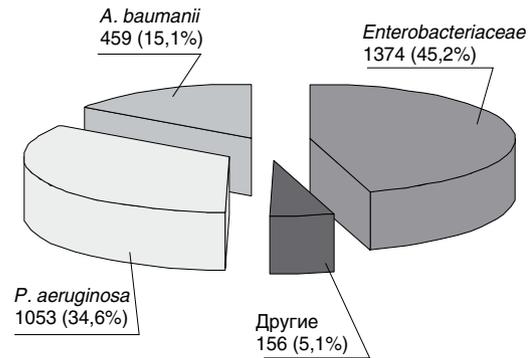


Рис. 2. Основные грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в стационарах ОРИТ России (n=3042).

только 5,8% штаммов. Из бета-лактамов наибольшей активностью обладали имипенем и меропенем. Частота резистентности к ним составила 39 и 41,4% соответственно. При этом 79,1% имипенеморезистентных штаммов обладали перекрестной резистентностью к меропенему, а 85,2% меропенеморезистентных штаммов были устойчивы к имипенему. Нечувствительные (МПК  $\geq 8$  мкг/мл) к имипенему и/или меропенему штаммы *P. aeruginosa* (513 изолятов) также были протестированы на наличие М $\beta$ Л. У 48 (9,4%) из них была обнаружена экспрессия данных ферментов. М $\beta$ Л-продуценты были выявлены в 6 центрах 3 географически удаленных городов России: Москва, Краснодар и Омск.

Из аминогликозидов более активным являлся амикацин, нечувствительными к которому были 41,6% штаммов, тогда как к гентамицину – 74,7%. Фторхинолоны также характеризовались невысокой активностью: 66,3% штаммов *P. aeruginosa* были нечувствительны к левофлоксацину, 65,1% – к цiproфлоксацину.

**A. baumannii** (табл. 4). Против *A. baumannii* максимальной активностью характеризовались цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем. Нечувствительными к ним были 2,2, 2,2 и 3,5% штаммов соответственно. Среди штаммов нечувствительных к карбапенемам, не было выявлено продуцентов М $\beta$ Л.

Пиперациллин и пиперациллин/тазобактам обладали низкой активностью в отношении штаммов *A. baumannii*: нечувствительными к ним были 91,7 и 74,7% штаммов соответственно.

Из исследованных цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим, к которому нечувствительными были 63,8% ацинетобактеров. Из них большая часть обладала умеренной резистентностью – 42,4% штаммов, в то время как резистентными были только 21,4%. На втором месте по активности был цефтазидим: нечувствительными к нему были 76,3% штаммов микроорганизмов. Из них большинство (54%) характеризовалось резистентностью к данному антибиотику. Цефоперазон обладал самой низкой активностью против нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp.: нечувствительными к нему были 97,8% штаммов. Причем 93% из них были резистентны к данному антибиотику.

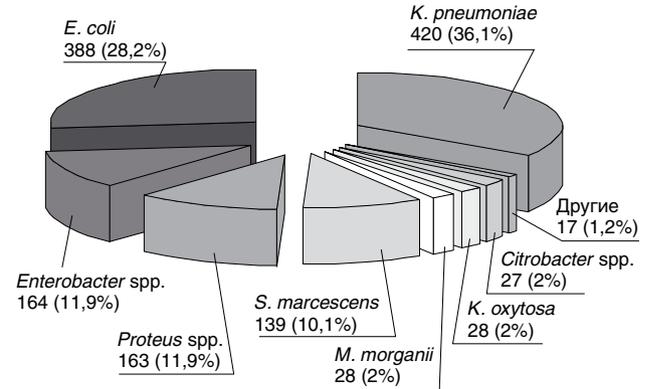


Рис. 3. Частота выделения различных представителей семейства Enterobacteriaceae при нозокомиальных инфекциях в ОРИТ России (n=1374).

Левифлоксацин проявлял несколько более высокую активность по сравнению с цiproфлоксацином: МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> данных антибиотиков составили 8 и 16 мг/л и 64 и 128 мг/л соответственно, а процент нечувствительных штаммов составил 62,3 и 73,9% соответственно.

Амикацин был более активен, чем гентамицин: нечувствительными к амикацину были 65,6%, к гентамицину – 89,1% штаммов.

**Таблица 3. Распределение (в %) нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (n=1053) по степени чувствительности к антибиотикам**

Антибиотики	Ч	УР	Р	НЧ	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	58,4	5,7	35,9	41,6	16	256	0,5–512
Гентамицин	25,3	7,3	67,4	74,7	256	256	0,25–256
Имипенем	61,0	9,9	29,1	39,0	4	32	0,5–128
Левифлоксацин	33,7	5,2	61,1	66,3	16	64	0,25–128
Меропенем	58,6	14,4	27,0	41,4	4	32	0,06–128
Пиперациллин	47,1	0,0	52,9	52,9	128	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	57,6	0,0	42,4	42,4	64	256	1–256
Полимиксин В	94,2	0,0	5,8	5,8	1	2	0,125–16
Тикарциллин/клавуланат	40,0	0,0	60,0	60,0	128	256	1–256
Цефепим	41,4	38,4	20,2	58,6	16	32	1–256
Цефоперазон	27,4	11,6	61,1	72,6	128	256	1–256
Цефоперазон/сульбактам	39,3	34,1	26,6	60,7	32	64	0,5–256
Цефтазидим	52,1	15,3	32,6	47,9	8	64	0,5–256
Ципрофлоксацин	34,9	3,2	61,9	65,1	16	64	0,06–128

**Примечание.** Здесь и в табл. 4–7: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы, НЧ – нечувствительные (в сумме).

**Таблица 4. Распределение (в %) нозокомиальных штаммов *A. baumannii* (n=459) по степени чувствительности к антибиотикам**

Антибиотики	Ч	УР	Р	НЧ	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	34,4	4,4	61,2	65,6	128	256	0,5–512
Гентамицин	10,9	4,8	84,3	89,1	128	256	1–256
Имипенем	97,8	0,2	2,0	2,2	1	2	0,125–32
Ко-тримоксазол	24,4	0,0	75,6	75,6	16	32	0,125–128
Левифлоксацин	37,7	10,4	51,9	62,3	8	16	0,06–32
Меропенем	96,5	1,3	2,2	3,5	1	4	0,125–32
Пиперациллин	8,3	5,0	86,7	91,7	256	256	4–256
Пиперациллин/тазобактам	25,3	33,1	41,6	74,7	64	256	1–256
Цефепим	36,2	42,4	21,4	63,8	16	32	1–256
Цефоперазон	2,2	4,8	93,0	97,8	256	256	4–256
Цефоперазон/сульбактам	97,8	1,5	0,7	2,2	4	16	0,25–256
Цефотаксим	6,3	11,1	82,6	93,7	128	256	4–256
Цефтазидим	23,7	22,3	54,0	76,3	32	64	0,5–256
Ципрофлоксацин	26,1	0,9	73,0	73,9	64	128	0,06–128

### **Представители семейства *Enterobacteriaceae***

В целом, представители семейства *Enterobacteriaceae* составили 45,2% от всех выделенных штаммов (рис. 2). Поскольку среди энтеробактерий наиболее часто выделялись *K. pneumoniae* и *E. coli* – 36,1 и 28,2% соответственно (см. табл. 3),

более подробно будут рассмотрены особенности антибиотикорезистентности именно этих двух возбудителей.

***K. pneumoniae*** (табл. 5). Полученные результаты демонстрируют сохранение высокой активности карбапенемов против нозокомиальных *K. pneumoniae*: все штаммы были чувствительны

Таблица 5. Распределение (в %) нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* (n=420) по степени чувствительности к антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р	НЧ	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	68,6	8,1	23,3	31,4	8	512	0,25–512
Амоксициллин/клавуланат	26,2	34,5	39,3	73,8	16	32	1–128
Ампициллин	0,0	0,5	99,5	100	256	256	16–256
Гентамицин	24,8	1,6	73,6	75,2	64	256	0,25–256
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0	0,25	0,5	0,06–4
Ко-тримоксазол	37,6	0,0	62,4	62,4	256	256	0,125–256
Левифлоксацин	73,3	5,5	21,2	26,7	0,5	16	0,03–64
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0	0,06	0,125	0,06–2
Моксифлоксацин	71,7	4,0	24,3	28,3	0,5	16	0,06–64
Пиперациллин	14,0	1,5	84,5	86	256	256	4–256
Пиперациллин/тазобактам	57,6	12,6	29,8	42,4	16	256	1–256
Тикарциллин/клавуланат	15,2	5,8	79,0	84,8	256	256	1–256
Цефепим	38,6	14,0	47,4	61,4	16	256	0,06–256
Цефоперазон	22,4	1,9	75,7	77,6	256	256	0,125–256
Цефоперазон/сульбактам	70,2	18,6	11,2	29,8	16	64	0,06–128
Цефотаксим	24,3	5,9	69,8	75,7	128	256	0,06–256
Цефтазидим	42,9	3,8	53,3	57,1	32	256	0,125–256
Цефтриаксон	24,5	5,2	70,2	75,5	256	256	0,06–256
Ципрофлоксацин	61,9	7,4	30,7	38,1	0,5	32	0,03–128
Эртапенем	97,4	1,0	1,7	2,6	0,06	0,5	0,06–16

к имипенему и меропенему. К эртапенему нечувствительными были только 2,6% штаммов. При анализе активности аминогликозидов обращает на себя внимание высокая частота резистентности к гентамицину (75,2%) и сравнительно невысокая активность амикацина (31,4% нечувствительных штаммов). К ципрофлоксацину нечувствительными были 38,1% штаммов клебсиелл.

Низкая активность (>50% нечувствительных штаммов) цефалоспоринов III-IV поколения и пиперациллина позволила предположить высокую частоту БЛРС-продуцентов среди исследованных штаммов *K. pneumoniae*. После проведения подтверждающих тестов получено, что из 420 штаммов *K. pneumoniae* продуцентами БЛРС являлись 342 (81,4%) штамма. При этом только в 4 из 29 ОРИТ, где были выделены клебсиеллы, не было выявлено продуцентов БЛРС, в остальных 25 ОРИТ количество БЛРС-продуцентов превышало 60%, варьируя от 64,2 до 100%. При изучении распространенности БЛРС-продуцентов в ОРИТ различных стационаров наблюдалась следующая тенденция: в стационарах с высокой частотой инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, отмечалась высокая частота продукции БЛРС – у более 60% штаммов.

*E. coli* (табл. 6). Максимальную активность в отношении исследованных *E. coli* проявили карбапенемы. К эртапенему нечувствительными были только 0,5% штаммов, к имипенему и меропенему все штаммы сохраняли чувствительность. Пиперациллин, тикарциллин/клавуланат и амоксициллин/клавуланат обладали низкой активностью: устойчивыми к ним были 72,2, 67,5 и 57,2% штаммов. Сравнительно высокая активность отмечена у цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама (15,5 и 15,7% нечувствительных штаммов соответственно).

Фторхинолоны обладали низкой активностью в отношении штаммов *E. coli*. Нечувствительными к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину были 51–51,5% штаммов.

Амикацин характеризовался сравнительно высокой активностью в отношении кишечных палочек (19,8% нечувствительных штаммов), тогда как к гентамицину нечувствительными были 53,9% штаммов.

Среди исследованных 388 штаммов *E. coli* продукция БЛРС была выявлена у 193 штаммов (49,7%). Продуценты БЛРС выделялись в 28 из 31 ОРИТ, где были выделены кишечные палочки.

Таблица 6. Распределение (в %) нозокомиальных штаммов *E. coli* (n=388) по степени чувствительности к антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р	НЧ	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	80,2	5,1	14,7	19,8	4	512	0,5–512
Амоксициллин/клавуланат	42,8	28,1	29,1	57,2	16	32	1–128
Ампициллин	23,7	0,8	75,5	76,3	256	256	2–256
Гентамицин	46,1	0,3	53,6	53,9	32	256	0,5–256
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0	0,125	0,25	0,06–4
Ко-тримоксазол	44,1	0,0	55,9	55,9	128	256	0,125–256
Левифлоксацин	49,0	0,5	50,5	51,0	8	32	0,03–128
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0	0,06	0,06	0,06–4
Моксифлоксацин	48,7	0,3	51,0	51,3	8	64	0,03–128
Пиперациллин	27,8	6,0	66,2	72,2	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	84,3	5,6	10,1	15,7	4	128	0,125–256
Тикарциллин/клавуланат	32,5	16,2	51,3	67,5	128	256	0,5–256
Цефепим	65,2	5,7	29,1	34,8	0,5	128	0,06–256
Цефоперазон	49,2	1,6	49,2	50,8	32	256	0,06–256
Цефоперазон/сульбактам	84,5	9,3	6,2	15,5	4	32	0,06–128
Цефотаксим	53,6	4,9	41,5	46,4	1	256	0,06–256
Цефтазидим	66,8	5,1	28,1	33,2	1	128	0,125–256
Цефтриаксон	53,9	3,3	42,8	46,1	0,5	256	0,06–256
Ципрофлоксацин	48,5	0,5	51,0	51,5	8	128	0,03–128
Эртапенем	99,5	0,25	0,25	0,5	0,06	0,25	0,06–32

Распространенность БЛРС-продуцентов в различных ОРИТ варьировала от 10,5 до 92,3%.

### Обсуждение результатов

Необходимо отметить существенные отличия в активности исследованных антибиотиков в различных стационарах (табл. 7). В ряде случаев частота нечувствительных штаммов варьировала от 0 до 100%. Исключением явилось только сохранение фактически 100% активности карбапенемов в отношении *K. pneumoniae* и *E. coli*. Во всех ОРИТ была отмечена высокая частота устойчивости штаммов *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli* к антисинегнойным пенициллинам, а также *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* к гентамицину. Данный факт свидетельствует о необходимости получения локальных данных о резистентности грамотрицательных нозокомиальных возбудителей в ОРИТ.

При сравнении результатов настоящего исследования с данными исследования, проведенного в 1997–1999 гг., необходимо отметить, что основными грамотрицательными возбудителями в российских ОРИТ по-прежнему остаются *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., однако наблюдается возрастание доли

*A. baumannii* в структуре грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций. Так, частота выделения *A. baumannii* в 1997–1999 гг. составляла лишь 6,9% [10], тогда как в данном исследовании она достигала 15,1%. Подобные тенденции отмечены и зарубежными исследователями. Например, по данным Национальной системы контроля за нозокомиальными инфекциями (National Nosocomial Infections Surveillance – NNIS), в США частота нозокомиальных пневмоний в ОРИТ, вызванных *Acinetobacter* spp., возросла с 1,4% в 1975 г. до 6,9% в 2003 г. [11].

Максимальную активность против исследованных штаммов *P. aeruginosa* показал полимиксин В (5,8% нечувствительных штаммов). Однако, по зарубежным данным, активность этого антибиотика несколько выше: в США, Латинской Америке и Европе нечувствительными к полимиксину В были 1,1% штаммов *P. aeruginosa*, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 2,9% [12].

Из бета-лактамов наибольшая активность отмечена у карбапенемов. Согласно полученным результатам, нечувствительными к имипенему и меропенему являлись 39 и 41,4% штаммов *P. aeruginosa* соответственно. По результатам исследования MYSTIC

Таблица 7. Антибиотикорезистентность нозокомиальных возбудителей, выделенных в различных ОРИТ (указаны минимальное и максимальное количество нечувствительных штаммов, выделенных в различных центрах, %)

Количество резистентных штаммов	Амоксициллин/клавуланат	Пиперациллин	Пиперациллин/тазобактам	Цефотаксим	Цефтазидим	Цефепим	Цефоперазон/сульбактам	Имипенем	Меропенем	Эртапенем	Гентамицин	Амикацин	Цифрофлоксацин	Левифлоксацин	Полимиксин В
<i>P. aeruginosa</i>															
Минимальное	–	21,7	4,3	–	3,3	14,3	15	0	0	–	41,2	5,9	21,2	21,7	0
Максимальное	–	88,9	75	–	90,9	93,2	93,2	100	100	–	100	100	100	100	42,9
<i>A. baumannii</i>															
Минимальное	–	75	25	–	44,4	18,2	0	0	0	–	75	0	23,1	19,2	–
Максимальное	–	100	92,7	–	96,2	90,2	13,3	33,3	33,3	–	100	100	100	92,3	–
<i>K. pneumoniae</i>															
Минимальное	25,9	78,6	11,1	48,1	4,8	4,8	2,8	0	0	0	62,8	0	0	0	–
Максимальное	97,7	100	83,3	100	91,7	91,7	87,9	0	0	25	100	90,9	100	94,7	–
<i>E. coli</i>															
Минимальное	21,9	40,6	0	10,5	0	5,3	0	0	0	0	14,3	0	7,1	7,1	–
Максимальное	100	100	72,7	92,3	70,8	92,3	54,5	0	0	7,7	95,8	63,6	94,7	94,7	–

в 2002–2004 гг. в США частота устойчивости к карбапенемам у синегнойной палочки была значительно ниже и составила 14,8% для имипенема и 10,6% для меропенема. В странах Европы нечувствительными к имипенему и меропенему были 29,9 и 23,8% штаммов соответственно. В то же время, в странах Латинской Америки частота устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам превосходила российскую: к имипенему нечувствительными были 47,9%, к меропенему – 43,1% штаммов [13].

С клинической точки зрения важным является то, что штаммы *P. aeruginosa* не обладают полной перекрестной резистентностью к имипенему и меропенему, что обусловлено формированием у них разных механизмов резистентности. Так, из 411 имипенеморезистентных штаммов нечувствительными к меропенему были 81,3%. Из 436 штаммов, устойчивых к меропенему, нечувствительными к имипенему были 76,6%. Однако, следует отметить, что в рамках данного исследования впервые в России были выявлены штаммы *P. aeruginosa*, обладающие полной перекрестной резистентностью к имипенему и меропенему за счет продукции МβЛ. Кроме того, МβЛ-продуцирующие штаммы проявляли ассоциированную резистентность ко всем протестированным антимикробным препаратам, кроме полимиксина В. Общая частота встречаемости МβЛ у *P. aeruginosa* была относительно невысокой (4,5%)

[Poster //Molecular Characterization of Metallo-β-Lactamase (МβL)-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Strains from Russia. O. Shevchenko, V. Kretchikov, M. Edelstein and L. Stratchounski]. Тем не менее, факт одновременного обнаружения МβЛ(+) штаммов в нескольких географически удаленных центрах свидетельствует об опасности дальнейшего распространения МβЛ.

Для пиперациллина и пиперациллина/тазобактама, по данным зарубежных исследований, характерна высокая активность против нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*. По данным исследования SENTRY, частота резистентности к пиперациллину составила 19%, к пиперациллину/тазобактаму – 15–17,2% [12, 14]. При этом наиболее высокая резистентность к пиперациллину/тазобактаму была отмечена в странах Латинской Америки (28%), тогда как в США и Канаде нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму были 10,8% *P. aeruginosa*, в странах Европы – 18,8%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 13,9%. По результатам проекта MYSTIC, нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму в странах Европы были 21% штаммов, в США и Канаде – 8,1% [13]. В России активность пиперациллина и пиперациллина/тазобактама против штаммов *P. aeruginosa* была существенно ниже (52,9 и 42,4% нечувствительных штаммов соответственно).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют также о низкой активности антисингнойных цефалоспоринов против нозокомиальных *P. aeruginosa*: нечувствительными к цефтазидиму были 47,9% штаммов, к цефепиму – 58,6%. По результатам зарубежных исследований данные цефалоспорины проявляют более высокую активность против синегнойной палочки. Самая высокая активность цефтазида наблюдалась в США и Канаде (16,8–17,2% нечувствительных штаммов), в странах Европы нечувствительными к цефтазидиму были 21,8–26,6% *P. aeruginosa*, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 26,9%. [13, 15, 16]. Аналогичные тенденции отмечены в отношении активности цефепима. В США и Канаде нечувствительными к цефепиму были 21,8% штаммов синегнойной палочки, в странах Европы – 24%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – 29,6%. Низкая активность антисингнойных цефалоспоринов была отмечена только в странах Южной Америки, где устойчивыми к цефтазидиму были 52,7%, к цефепиму – 42,1% штаммов [13].

По данным исследования резистентности *P. aeruginosa*, выделенных в ОПИТ (Intensive Care Unit Surveillance Study, ISS), проводившегося в 1993–2002 гг., частота резистентности к цефтазидиму и цефепиму также была невысокой и варьировала в пределах 15–21% для цефтазида, 16–25% – для цефепима [17].

Гентамицин проявлял крайне низкую активность в отношении *P. aeruginosa* (74,7% нечувствительных штаммов), к амикацину нечувствительными были 41,6% штаммов. Следует отметить существенные различия в частоте устойчивости к гентамицину и амикацину в России по сравнению с США, Канадой, странами Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона. Так, резистентность *P. aeruginosa* к гентамицину в США в 1999–2000 гг. составляла 32–36%, к амикацину – 10–13% штаммов [15]. В Европе к гентамицину нечувствительными были 29,6%. В Азиатско-Тихоокеанском регионе устойчивость к амикацину составляла 7,3–14,3%, в США и Канаде – 2,3–3,4%. Более высокая частота устойчивости к аминогликозидам, хотя ниже, чем в России, была отмечена только в странах Южной Америки. К гентамицину нечувствительными были 55,6% штаммов *P. aeruginosa*, к амикацину – 28–29,2% [12, 13, 16].

Устойчивость к ципрофлоксацину у исследованных штаммов *P. aeruginosa* в России (65,1%) была значительно выше, чем в странах Европы (29,9–36,1%) [12, 13], Азиатско-Тихоокеанского региона (18,8%) [12] и США (24,3–33,7%) [15, 18]. В странах Латинской Америки устойчивость синег-

нойной палочки к ципрофлоксацину была выше (42,7%), чем в остальных странах, но значительно ниже, чем в России [12]. Активность левофлоксацина также была выше, чем в России. В США нечувствительными к левофлоксацину были 27,5–36,7% штаммов, в странах Европы – 33%, в странах Азиатско-Тихоокеанского региона – 36,4%, в странах Южной Америки – 54,7% [15, 16].

Настоящее исследование показало, что для *A. baumannii* характерна низкая чувствительность к цефалоспорином. Причинами могут являться гиперэкспрессия видоспецифических хромосомных цефалоспориноаз, продукция приобретенных  $\beta$ -лактамаз [19, 20], нарушение проницаемости внешней мембраны или модификация пенициллинсвязывающих белков [15, 21].

Максимальную активность против нозокомиальных штаммов *A. baumannii* продемонстрировали имипенем, меропенем и цефоперазон/сульбактам (2,2, 3,5 и 2,2% нечувствительных штаммов соответственно). Активность карбапенемов против ацинетобактеров, по данным зарубежных исследований, была ниже. Нечувствительными к имипенему в США и Канаде были 6,5–11,4% ацинетобактеров, в странах Европы – 14,1–30,2%, Южной Америки – 28,1–39,4% [13, 16]. Согласно результатам исследования MYSTIC, нечувствительными к меропенему в странах Европы были 26,9% штаммов, в США и Канаде – 8,3%, в странах Южной Америки – 28,5% [13]. К цефоперазону/сульбактаму нечувствительными были 2,2% штаммов *A. baumannii*, что согласуется с данными зарубежных исследований. В Бразилии нечувствительными к цефоперазону/сульбактаму были 0,7% ацинетобактеров [22], в Японии – 0,5–0,8% [23, 24]. В то же время, в странах Южной Америки частота резистентности штаммов *Acinetobacter* spp. к цефоперазону/сульбактаму составила 16,7% [25].

Согласно результатам данного исследования цефалоспорины характеризовались низкой активностью против *A. baumannii*: нечувствительными к цефтазидиму и цефепиму были 76,3 и 63,8% штаммов соответственно. Невысокая активность цефтазида была отмечена и в странах Европы и Южной Америки: нечувствительными к цефтазидиму были 67,6 и 72,1% штаммов соответственно [13]. В США наблюдалась более высокая активность цефалоспоринов: к цефтазидиму нечувствительными были 44,9% штаммов *A. baumannii*, к цефепиму – 46,8% [15]. По данным проекта MYSTIC, в США и Канаде устойчивыми к цефтазидиму были 36,4% штаммов *Acinetobacter* spp. [13].

Данные настоящего исследования показали, что аминогликозиды отличались низкой активностью

в отношении *A. baumannii*. Нечувствительными к гентамицину были 89,1% штаммов, к амикацину – 65,6%. Частота резистентности штаммов *A. baumannii* к аминогликозидам в российских стационарах была значительно выше в сравнении со странами Европы и Америки. По данным SENTRY за 1997–2001 гг. по 5 основным регионам мира (Азиатско-Тихоокеанский регион, Европа, Южная Америка, США и Канада), нечувствительными к гентамицину были 52% штаммов, к амикацину – 40% [14]. По данным системы TSN за 1998–2001 гг., в США нечувствительными к гентамицину были 47% штаммов *A. baumannii*, к амикацину – 18,4% [15]. По результатам проекта MYSTIC за 2002–2004 гг., нечувствительными к гентамицину в Европе были 52,4% штаммов, в США и Канаде – 36,9% штаммов, в Южной Америке – 52% штаммов [13].

Фторхинолоны также обладали низкой активностью против штаммов *A. baumannii*, выделенных в ОРИТ России. Так, нечувствительными к ципрофлоксацину и левофлоксацину были 73,9 и 62,3% штаммов соответственно. В странах Европы и Южной Америки, по данным проекта MYSTIC за 2002–2004 гг., частота устойчивости была сходной и составила 66 и 64,6% соответственно. В противоположность этому, в США и Канаде частота резистентности к ципрофлоксацину была ниже и составила 35,4% [26]. К левофлоксацину в США устойчивыми были 44,9% штаммов [15].

Результаты данного исследования показали, что штаммы *K. pneumoniae* отличаются высоким уровнем резистентности к пиперациллину, цефалоспорином III–IV поколений, ингибиторозащищенным пенициллинам (частота нечувствительных штаммов составила 42,4–86%).

В отличие от российских штаммов, нозокомиальные штаммы клебсиелл, выделенные в странах Европы и США, сохраняют высокую чувствительность к ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином. Так, среди клебсиелл, выделенных в странах Европы, нечувствительные к амоксициллину/клавуланату штаммы составили 23,7%, к цефепиму – 11,1%, к цефтазидиму – 17,4%, к цефтриаксону – 18,4%, к пиперациллину/тазобактаму – 11,1% [27]. При исследовании резистентности нозокомиальных клебсиелл, выделенных в США, было получено, что нечувствительными к тикарциллину/клавуланату являлись 18% клебсиелл, к пиперациллину/тазобактаму – 13%, к цефтриаксону – 14%, к цефотаксиму – 12%, к цефтазидиму – 13%, к цефепиму – 10% [28]. По данным системы NNIS среди клебсиелл, выделенных в ОРИТ США в 2003 г., нечувствительными к цефалоспорином III поколения являлись 20,6% штаммов [29].

Высокая частота резистентности к цефалоспорином коррелировала с высокой частотой распространенности БЛРС, которая составила 81,4%. В отличие от российских данных, в зарубежных исследованиях отмечается более низкая распространенность БЛРС-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae*. Так, при изучении 767 клебсиелл, выделенных в 25 европейских клиниках в 1997–1999 гг., продукция БЛРС была подтверждена у 141 штамма (18,4%) [30]. Более высокая распространенность БЛРС отмечена в странах Восточной и Южной Европы (23,2% – в Португалии, 27,9–30% – в Италии, 38% – в Греции, 31,2–48,5% – в Турции) и странах Латинской Америки (45,5%) [30–32]. В то же время, в экономически развитых странах Западной Европы, США и Канаде распространенность БЛРС ниже: в Швейцарии, Австрии БЛРС выявлено не было, в Бельгии распространенность БЛРС составляла 0–5%, в Голландии – 8,3%, в Германии – 2,9%, во Франции – 4,3%, в США – 7,6%, в Канаде – 4,9% [30, 32].

Результаты нашего исследования демонстрируют сохранение высокой активности карбапенемов в отношении нозокомиальных *K. pneumoniae*: все штаммы были чувствительны к имипенему и меропенему. Результаты исследований в Европе и США также показали высокую активность карбапенемов в отношении *K. pneumoniae*. В европейских клиниках в 1997–2000 гг. чувствительными к имипенему и меропенему являлись 98,9% штаммов клебсиелл [32]; среди *K. pneumoniae*, выделенных в 2004–2006 гг., чувствительными к имипенему были все штаммы [27]. В США также отмечено, что чувствительность клебсиелл к имипенему составляла 100% [33]. Однако, наряду с этим, в последние годы в США и странах Европы отмечается появление штаммов *K. pneumoniae*, обладающих резистентностью к карбапенемам за счет выработки карбапенемаз [34, 35].

Полученные результаты по изучению активности эртапенема были также сравнимы с данными зарубежных исследований. При изучении *in vitro* активности эртапенема против штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в Европе и Австралии, было получено, что все штаммы сохраняли чувствительность к эртапенему, а значения МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub> и диапазона МПК составили 0,008, 0,06 и 0,008–2 мг/л соответственно [36]. Среди клебсиелл, выделенных в США, встречались нечувствительные к эртапенему штаммы (диапазон МПК ≤0,008–16 мг/л), однако МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> были сравнимы с вышеприведенными данными: ≤0,008 и 0,03 мг/л соответственно [37]. Возможными причинами резистентности *K. pneumoniae* к эртапенему

являются продукция БЛРС, а также снижение проницаемости внешней мембраны вследствие утраты пориновых каналов [38].

В нашем исследовании наблюдалась низкая активность аминогликозидов против *K. pneumoniae*. В отличие от российских данных, по результатам исследований, проведенных в странах Европы и США, гентамицин проявлял высокую активность против клебсиелл. Так, среди клебсиелл, выделенных в европейских ОРИТ в 1997–2000 гг. в ходе исследования MYSTIC, чувствительными к гентамицину являлись 72,9% штаммов [32]. По данным исследования SENTRY, к гентамицину сохраняли чувствительность 95,6% штаммов клебсиелл, выделенных в США в 1997–2000 гг. [39]. При изучении антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с нозокомиальными инфекциями в клиниках США, чувствительными к амикацину были 98,5% штаммов [33]. В Европе наблюдалась такая же высокая активность амикацина: 97,8% чувствительных штаммов [27].

Нами отмечена невысокая активность цiproфлоксацина в отношении нозокомиальных клебсиелл. В то же время, в странах Европы и США к цiproфлоксацину были чувствительны 83,2 и 92,1% клебсиелл соответственно [32, 40]. Левофлоксацин, по данным зарубежных исследований, также проявлял более высокую активность в отношении *K. pneumoniae*: чувствительность к нему сохраняли более 85% штаммов [27, 33, 41].

Максимальная активность в отношении штаммов *E. coli* была отмечена у карбапенемов. К имипенему и меропенему сохраняли чувствительность все кишечные палочки, к эртапенему нечувствительными были 0,5% штаммов. В то же время, при изучении чувствительности нозокомиальных кишечных палочек, выделенных в ОРИТ США в 2002–2004 гг., к имипенему были нечувствительны 0,3% штаммов, к эртапенему – 1,3% [32]. По данным исследования MYSTIC, все штаммы *E. coli*, выделенные в США, сохраняли чувствительность к имипенему и меропенему [42], тогда как в ОРИТ Европы 0,9% кишечных палочек были нечувствительны к имипенему, 0,2% – к меропенему [32].

Среди остальных антибиотиков сравнительно высокую активность против кишечных палочек проявляли цефоперазон/сульбактам (15,5% нечувствительных штаммов), пиперациллин/тазобактам (15,7%), амикацин (19,8%). По данным зарубежных исследований, активность этих антибиотиков была значительно выше. Так, в стационарах США к пиперациллину/тазобактаму были нечувствительны 1,5–7,6% штаммов *E. coli*, к амикацину – 0–1,6% [18, 28, 42]; в Европе нечувствительными к пипе-

рациллину/тазобактаму были 5,1–11,5% штаммов [16, 28, 32, 43], к цефоперазону/сульбактаму – 2,3% [44], к амикацину – 0,3–1,1% [16, 43].

В российских ОРИТ кишечные палочки характеризовались высокой частотой резистентности к цефалоспорином: нечувствительными к цефотаксиму были 46,4% штаммов, к цефтриаксону – 46,1%, к цефоперазону – 49,2%, к цефтазидиму – 33,2%, к цефепиму – 34,8%. По данным зарубежных исследований, активность цефалоспоринов в отношении *E. coli* была значительно выше. Так, среди кишечных палочек выделенных в США, нечувствительными к цефотаксиму были 2% штаммов, цефтриаксону 2–6,7%, цефепиму – 2%, цефтазидиму – 3% [18, 28]. В странах Европы нечувствительными к цефтриаксону были 8,9% штаммов, цефтазидиму – 5,1–8,2%, цефепиму – 5% [32, 43].

Наиболее распространенным механизмом резистентности к цефалоспорином у *E. coli* является продукция БЛРС. В настоящем исследовании выявлена высокая распространенность БЛРС-продуцентов. Общая частота таких штаммов в ОРИТ России составила 49,7%. При этом частота БЛРС-продуцентов варьировала от 10,5% до 92,3%, в зависимости от стационара. По данным зарубежных исследований, продукция БЛРС среди нозокомиальных *E. coli* распространена в значительно меньшей степени. В США она составляла 2,2–11,2%, в странах Европы – 0,9–8%. Более высокая распространенность БЛРС у *E. coli* отмечена в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Латинской Америки – 12 и 13,5% соответственно [16, 30, 45].

Результаты нашего исследования показали низкую активность гентамицина, цiproфлоксацина и левофлоксацина против кишечных палочек: количество нечувствительных штаммов составляло 53,9, 51,5 и 51% соответственно. По данным зарубежных исследователей, активность этих антибиотиков также выше. Так, среди кишечных палочек, выделенных в США, нечувствительными к гентамицину были 5–7,9%, к цiproфлоксацину – 3–17,5% [12, 18, 28], в странах Европы – 12,2 и 18,2% соответственно [32]. К левофлоксацину наиболее высокая частота резистентности отмечалась в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Латинской Америки: 38,4 и 34% нечувствительных штаммов соответственно. В США и странах Европы этот показатель составил 23,7 и 22,8% соответственно [16].

### Динамика резистентности

При сравнении результатов данного исследования с исследованием, проведенным в 1997–1999 гг., сохранение высокой активности в отношении

нозокомиальных *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae* и *E. coli* отмечено только у имипенема, резистентность к остальным антибиотикам существенно возросла (табл. 8).

В 1997–1999 гг. среди штаммов синегнойной палочки, выделенных в ОРИТ, к меропенему были нечувствительны 3%, амикацину – 6,3%, цiproфлоксацину – 32,8% [47]. В 2002–2004 гг. в ОРИТ российских стационаров к меропенему нечувствительными были уже 41,4% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, к амикацину – 41,6%, к цiproфлоксацину – 65,1%. Такой скачок резистентности (к отдельным антибиотикам более чем в 10 раз), возможно, обусловлен более интенсивным использованием этих антибиотиков для терапии нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ.

Среди нозокомиальных штаммов *A. baumannii*, выделенных в 1997–1999 гг., нечувствительными к пиперациллину были 75,5%, к пиперациллину/тазобактаму – 58,2%, к цефтазидиму – 63,6%, к цiproфлоксацину – 31,5%, к амикацину – 8,7% [10]. К имипенему все штаммы сохраняли чувствительность. В ходе данного исследования отме-

чено увеличение частоты выделения нечувствительных штаммов ацинетобактеров к пиперациллину до 91,7%, к пиперациллину/тазобактаму – до 74,7%, к цефтазидиму – до 70,9%. Резистентность к цiproфлоксацину возросла более чем в 2 раза и составила 73,9%, к амикацину – более чем в 7 раз и достигла 65,6%. Отмечено появление штаммов, нечувствительных к имипенему (2,2%).

Среди клебсиелл, выделенных в 1997–1999 гг., нечувствительными к пиперациллину являлись 68,4% штаммов, амоксициллину/клавуланату – 56%, цефтриаксону – 40,4%, цефотаксиму – 37,5%, цефтазидиму – 37,5%, пиперациллину/тазобактаму – 30,1% [10], к цефепиму – 13,6% [46], тогда как в настоящем исследовании к пиперациллину были нечувствительны 86,0% клебсиелл, к амоксициллину/клавуланату – 73,8%, к цефотаксиму – 75,7%, к цефтриаксону – 75,5%, к цефепиму – 61,4%, к цефтазидиму – 57,1%, к пиперациллину/тазобактаму – 42,4% штаммов. Обращает на себя внимание и значительное возрастание резистентности клебсиелл к цiproфлоксацину и аминогликозидам: в 1997–1999 гг. нечувствительными к цiproф-

Таблица 8. Динамика активности *in vitro* антибиотиков в отношении основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, выделенных в 1997–1999 гг. [10, 46, 47] и в 2002–2004 гг.

Сравнимые периоды наблюдения	Амоксициллин/клавуланат	Пиперациллин	Пиперациллин/тазобактам	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефепим	Имипенем	Меропенем	Гентамицин	Амикацин	Цiproфлоксацин	количество устойчивых штаммов, %										
													<i>P. aeruginosa</i>										
1997–1999 гг.	–	56,5	37,7	–	–	12,2	13,5	22,9	3,0	73,9	6,3	32,8											
2002–2004 гг.	–	52,9	42,4	–	–	47,9	58,6	39,0	41,4	74,7	41,6	65,1											
													<i>Acinetobacter</i> spp.										
1997–1999 гг.	–	75,5	58,2	–	–	63,6	52	0,0	–	71,7	8,7	31,5											
2002–2004 гг.	–	91,7	74,7	–	–	70,9	63,8	2,2	–	89,1	65,6	73,9											
													<i>K. pneumoniae</i>										
1997–1999 гг.	56,0	68,4	30,1	37,5	40,4	33,7	13,6	0,0	–	55,8	9,0	12,9											
2002–2004 гг.	73,8	86,0	42,4	75,7	75,5	57,1	61,4	0	–	75,2	31,4	38,1											
													<i>E. coli</i>										
1997–1999 гг.	35,8	40,9	6,3	11,0	11,5	7,8	4,9	0,0	–	20,9	2,2	8,4											
2002–2004 гг.	57,2	72,2	15,7	46,4	46,1	33,2	34,8	0,0	–	53,9	19,8	51,5											

локсацину были только 12,9% клебсиелл, тогда как в данном исследовании – 38,1% штаммов; в 1997–1999 гг. к гентамицину были нечувствительны 55,8%, к амикацину – только 9% клебсиелл [10], в 2002–2004 гг. – 75,2 и 31,4% соответственно.

Для штаммов *E. coli* отмечено существенное возрастание резистентности к цефалоспорином, амикацину, ципрофлоксацину. В 1997–1999 гг. нечувствительными к цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму, цефепиму были 11, 11,5, 7,8 и 4,9% штаммов, соответственно [10]; в 2002–2004 гг. нечувствительными к данным антибиотикам были 46,4, 46,1, 33,2 и 34,8% штаммов соответственно. К амикацину и ципрофлоксацину в 1997–99 гг. были нечувствительны 2,2% и 8,4%, штаммов соответственно [10], в 2002–2004 гг. количество нечувствительных кишечных палочек к данным антибиотикам достигло 19,8 и 51,5% штаммов соответственно.

Таким образом, резистентность основных грамотрицательных нозокомиальных возбудителей (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli*) в ОРИТ стационаров России остается серьезной проблемой. Существенное возрастание удельного веса *A. baumannii* в структуре грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ значительно осложняет проведение эффективной антибактериальной терапии в связи с высокой частотой резистентности ацинетобактеров к большинству антибиотиков.

Из всех антибиотиков, имеющих в арсенале клиницистов, клинически значимой активностью против штаммов *P. aeruginosa* отличается полимиксин В. Однако этот антибиотик в российских стационарах доступен только для ингаляционного использования у пациентов с муковисцидозом. Поэтому препаратами выбора для терапии инфекций, вызванных синегнойной палочкой, остаются имипенем, меропенем, пиперациллин/тазобактам,

цефтазидим и амикацин. Существенным является отсутствие полной перекрестной резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам. Выбор карбапенема для терапии инфекции, вызванной синегнойной палочкой, необходимо осуществлять на основании результатов определения чувствительности. Исключением являются штаммы *P. aeruginosa*, продуцирующие МВЛ, которые проявляют устойчивость ко всем карбапенемам и другим бета-лактамам. Подобные штаммы были выявлены только в 2002–2004 гг. и не выявлялись в более ранних исследованиях.

Для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, препаратами выбора являются имипенем, меропенем и цефоперазон/сульбактам.

Для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и *E. coli*, можно рекомендовать карбапенемы. В связи с высоким распространением БЛРС среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*, эти микроорганизмы необходимо исследовать на предмет продукции БЛРС.

Пиперациллин и гентамицин не рекомендуются для терапии нозокомиальных инфекций в ОРИТ России.

Для остальных антибиотиков, с учетом существенных различий в частоте устойчивости грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, предпочтение в выборе антибактериального препарата для эмпирической терапии инфекций у пациентов в ОРИТ должно базироваться на локальных данных по резистентности.

Значительный рост резистентности грамотрицательных нозокомиальных возбудителей подчеркивает необходимость постоянного эпидемиологического мониторинга, осуществления инфекционного контроля и совершенствования существующей политики применения антибиотиков в ОРИТ российских стационаров.

## Литература

1. Eggimann P., Pittet D. Infection control in the ICU. Chest 2001; 120: 2059-93.
2. Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. Chest 1999; 115:34-41.
3. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274:639-44.
4. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., Keenan S.P., Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Resp Crit Care Med 1999; 159:1249-56.
5. Plowman R., Graves N., Griffin M.A.S., Roberts J.A., Swan A.V., Cookson B., et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. J Hosp Infect 2001; 47:198-209.
6. Stephen J., Mutnick A., Jones R.N. Assessment of pathogens and resistance (R) patterns among intensive care unit (ICU) patients in North America (NA): initial report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program

- (2001). Abstract C2-297. In: Programs and Abstracts of the 42<sup>nd</sup> Interscience Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, San Diego, CA. 2002.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14<sup>th</sup> informational supplement. NCCLS document M100-S14. 2004. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
  8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 13<sup>th</sup> informational supplement. NCCLS document M100-S13 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
  9. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Report 2003.
  10. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Стецюк О.У., Кречикова О.И., Суина З.М. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клин Микроб Антимикроб Химиотер 2002; 4:379-90.
  11. Gaynes R., Edwards J.R., and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41:848-54.
  12. Gales A.C., Jones R.N., Sader H.S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). Clin Microbiol Infect 2006; 12:315-21.
  13. Unal S., Garcia-Rodriguez J.A. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53:256-71.
  14. Jones R.N., Sader H.S., Beach M.L. Contemporary *in vitro* spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Int J Antimicrob Agents 2003; 22:551-6.
  15. Karlowsky J.A., Draghi D.C., Jones M.E., Thornsberry C., Friedland I.R., Sahn D.F. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1681-8.
  16. Reinert R.R., Low D.E., Rossi F., Zhang X., Wattal C., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the *in vitro* activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother 2007; 60:1018-29.
  17. Obritsch M.D., Fish D.N., MacLaren R., Jung R. national surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4606-10.
  18. Lockhart S.R., Abramson M.A., Beekmann S.E., Gallagher G., Riedel S., Diekema D.J., Quinn J.P., Doern G.V. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. J Clin Microbiol 2007; 45:3352-9.
  19. Bergogne-Berezin E., Towner K.J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9:148-65.
  20. Navon-Venezia S., Ben-Ami R., Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. Curr Opin Infect Dis 2005; 18:306-13.
  21. Clark R.B. Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. J Antimicrob Chemother 1996; 38:245-51.
  22. Gupta V., Datta P., Agnihotri N., Chander J. Comparative *in vitro* activities of seven new beta-lactams, alone and in combination with beta-lactamase inhibitors, against clinical isolates resistant to third generation cephalosporins. Braz J Infect Dis 2006; 10:22-5.
  23. Ishii Y., Alba J., Kimura S., Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 55:143-8.
  24. Yamaguchi K., Mathai D., Biedenbach D.J., Lewis M.T., Gales A.C., Jones R.N. Evaluation of the *in vitro* activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2,000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. Japan Antimicrobial Resistance Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34:123-34.
  25. Jones R.N., Salazar J.C., Pfaller M.A., Doern G.V. Multi-center evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia using the Etest method. The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29:265-72.
  26. Turner P.J., Greenhalgh J.M.; MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. Clin Microbiol Infect 2003; 9:563-7.
  27. Johnson J., Badal R., Hoban D., Johnson B., Bouchillon S., Stevens T., Hsiung A., Dowzicky M. Tigecycline *in vitro* activity against in-patient and out-patient pathogens collected from centers in Europe – T.E.S.T. Programm 2006. Abstract 493. In: Programs and Abstracts of the 16<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France, 2006.
  28. Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R., Danziger L.H., Karam G., Quinn J.P. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. JAMA 2003; 289:885-8.
  29. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004; 32:470-85.
  30. Nijssen S., Florjin A., Bonten M.J.M., Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more

- than 5000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:585-91.
31. Winokur P.L., Canton R., Casellas J.M., Legakis N. Variations in prevalence of strains expressing an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase phenotype and characterization of isolates Europe, the Americas and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2):S94-103.
  32. Garcia-Rodriguez J.-A., Jones R.N. and the MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme. *J Chemother* 2002; 14:25-32.
  33. Hoban D., Johnson B., Bouchillon S., Stevens T., Badal R., Johnson J., Hsiung A., Dowzicky M. *In vitro* activity of tigecycline and comparators against community and hospital acquired infections in the United States – T.E.S.T. Programm 2006. Abstract 1318. In: Programs and Abstracts of the 16<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France, 2006.
  34. Naas T., Nordmann P., Vedel G., Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4423-4.
  35. Yigit H., Queenan A.-M., Anderson G.I., Domenech-Sanchez A., Biddle J.W., Steward C.D., Alberti S., Bush K., Tenover F.C. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1151-61.
  36. Livermore D.M., Carter M.W., Bagel S., Wiedemann B., Baquero F., Loza E. et al. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-7.
  37. Fuchs P.C., Barry A.L., Brown S.D. *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1915-8.
  38. Jacoby G.A., Mills D.M., Chow N. Role of  $\beta$ -lactamase and porins in resistance to ertapenem and other  $\beta$ -lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3203-6.
  39. Jones R.N., Biedenbach D.J., Gales A.C. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum  $\beta$ -lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). *Intern J Antimicrob Agents* 2003; 21:1-7.
  40. Wenzel R.P., Sahn D.F., Thornsberry C., Draghi D.C., Jones M.E., Karlowsky J.A. *In vitro* susceptibilities of gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients in four European countries, Canada, and the United States in 2000-2001 to expanded-spectrum cephalosporins and comparator antimicrobials: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3089-98.
  41. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microb Infect* 2005; 11:974-84.
  42. Rhombert P.R., Jones R.N. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:207-15.
  43. Hoban D., Bouchillon S., Johnson B., Stevens T., Johnson J., Hsiung A., Badal R., Dowzicky M. Tigecycline *in vitro* activity in current European pathogens - T.E.S.T. Programm 2006. Abstract P490. In: Programs and Abstracts of the 16<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France, 2006.
  44. Cermak P., Kolar M., Latal T. Frequency of gram-negative bacterial pathogens in bloodstream infections and their resistance to antibiotics in the Czech Republic. *Intern J Antimicrob Agents* 2004; 23:401-4.
  45. Streit J.M., Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Assessment of pathogen occurrence and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:111-8.
  46. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Эйдельштейн М.В., Стецюк О.У., Рябкова Е.Л., Андреева А.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей в России. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2003; 5:259-74.
  47. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У., Андреева А.С., Щебников А.Г., исследовательская группа РОСНЕТ. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2003; 5:35-46.