

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

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

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

Pseudomonas aeruginosa является самым частым среди всех видов бактерий возбудителем нозокомиальных инфекций в РФ. В данной статье представлены результаты оценки чувствительности к антибактериальным препаратам 343 изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России в 2011–2012 гг. Доля изолятов *P. aeruginosa* среди всех бактериальных возбудителей составила 20,2%. Нечувствительность к антисинегнойным цефалоспорином — цефепиму и цефтазидиму, проявляли 58,9 и 60,9% изолятов, к пиперациллину/тазобактаму — 67,1%, к карбапенемам — имипенему и меропенему — 88,0 и 66,8% изолятов соответственно. У 28,3% изолятов выявлена продукция металло- β -лактамаз (MBL)

VIM-типа. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам — ципрофлоксацину (67,6%) и левофлоксацину (70,8%), аминогликозидам — гентамицину (62,7%), амикацину (57,7%) и тобрамицину (50,1%). Наиболее высокую активность *in vitro* проявляли полимиксины — колистин и полимиксин В (3,2 и 4,7% нечувствительных изолятов соответственно). Значения МПК фосфомицина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ECOFF 128 мг/л) у 11,1% изолятов. Фенотипом экстремальной резистентности (XDR) обладали 57,4% изолятов, а фенотипом панрезистентности (PDR) — 0,3% изолятов.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции.

Контактный адрес:

Марина Витальевна Сухорукова

Эл. почта: Marina.Sukhorukova@antibiotic.ru

* Астанина М.А., Жданова О.А., Большева Г.С. (Воронеж), Новикова Р.И. (Ижевск), Валиуллина И.Р. (Казань), Кокарева Т.С., Частоедова А.Н. (Киров), Попов Д.А., Рог А.А., Поликарпова С.В. (Москва), Гординская Н.А., Некаева Е.С., Абрамова Н.В. (Нижний Новгород), Доманская О.В., Землянская О.А., Горюнова Л.А. (Новокузнецк), Скальский С.В., Елохина Е.В., Попова Л.Д. (Омск), Божкова С.А., Гомон Ю.М. (Санкт-Петербург), Кречикова О.И., Мищенко В.М., Рачина С.А. (Смоленск), Стрех Ю.А., Гудкова Л.В., Колосова И.П., Вунукайнен Т.М. (Томск), Ортенберг Э.А., Хохлявина Р.М. (Тюмень), Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Матвеев А.С. (Якутск), Палютин Ш.Х., Власова А.В., Ершова М.Г. (Ярославль), Лебедева М.С., Феоктистова Л.В. (Новосибирск), Гордеева С.А., Долиннина В.В., Чернявская Ю.Л. (Мурманск), Багин В.А., Розанова С.М., Первалова Е.Ю. (Екатеринбург).

Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011–2012

M.V. Sukhorukova, M.V. Edelstein, E.Yu. Skleenova, N.V. Ivanchik, A.V. Timokhova, E.A. Sheck, A.V. Dekhnich, R.S. Kozlov, and the «MARATHON» Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Pseudomonas aeruginosa is the most abundant bacterial species causing nosocomial infections in Russia. In this paper, we report the data on antimicrobial susceptibility of 343 isolates of *P. aeruginosa* collected in 25 hospitals of 18 cities of Russia in 2011–2012 as part of the national multicenter surveillance study on antimicrobial resistance of nosocomial pathogens, «MARATHON». *P. aeruginosa* isolates comprised 20.2% of all bacterial nosocomial isolates. Among them, the non-susceptibility rates to main antipseudomonal β -lactams were: 58.9% to cefepime, 60.9% to ceftazidime, 67.1% to piperacillin-tazobactam, 88.0% to imipenem, and 66.8% to meropenem. Production of VIM-type metallo- β -lactamases was

detected in 28.3% of the isolates. Most of the isolates were insusceptible to fluoroquinolones: ciprofloxacin (67.6%) and levofloxacin (70.8%), and to aminoglycosides: gentamicin (62.7%), amikacin (57.7%), and tobramycin (50.1%). Polymyxins had the highest in vitro activity with non-susceptibility rates being as low as 3.2% to colistin and 4.7% to polymyxin B. Eleven percent of the isolates had the MIC of fosfomycin exceeding the epidemiological cut-off value of 128 mg/l. Notably, 57.4% of the isolates were categorised as extensively drug-resistant (XDR) and 0.3% – as pan-drug-resistant (PDR).

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

Введение

Pseudomonas aeruginosa является одним из наиболее распространенных, а в Российской Федерации – самым частым возбудителем нозокомиальных инфекций. Доля изолятов *P. aeruginosa* ($n=343$) среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций ($n=1700$), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг., составила 20,2%. Сходные показатели распространенности нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, были отмечены в аналогичных исследованиях, проведенных в РФ ранее: 23,0% в 2002–2004 гг. и 26,3% в 2006–2007 гг. [1–4].

Возможности терапии инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, существенно ограничены вследствие широкого спектра ее природной резистентности, который включает аминопенициллины и их комбинации с ингибиторами β -лактамаз, ранние цефалоспорины, цефотаксим, цефтриаксон, эртапенем, хлорамфеникол, триметоприм/сульфаметоксазол, канамицин, неомицин, тетрациклины и тигеци-

лин, а также вследствие исключительной способности к формированию приобретенной устойчивости к антибиотикам всех известных классов у штаммов данного вида [5].

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

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



Рис. 1. Распределение нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* в зависимости от локализации инфекции (в %).

ние штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих MBL и обладающих устойчивостью ко всем классам антибиотиков, кроме полимиксинов [4, 8].

Материал и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование включены изоляты *P. aeruginosa* ($n=343$), собранные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России (Воронежа, Екатеринбурга, Ижевска, Казани, Кирова, Москвы, Мурманска, Нижнего Новгорода, Новокузнецка, Новосибирска, Омска, Санкт-Петербурга, Смоленска, Томска, Тюмени, Челябинска, Якутска и Ярославля) с января 2011 г. по декабрь 2012 г. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводились в локальных 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, т. е. инфекции, развившейся у пациента не менее чем через 48 часов после госпитализации, не находившейся в инкубационном периоде и не явившейся следствием предшествующей госпитализации. Распределение исследованных изолятов в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекций представлено на рис. 1. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение их чувствительности к антими-

кробным препаратам проводились в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск).

Видовая идентификация и хранение изолятов. Все исследованные изоляты были идентифицированы до вида методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения «Score» $\geq 2,2$ были использованы в качестве критерия надежной видовой идентификации. До проведения анализа изоляты хранили в заморозке при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили методом последовательных разведений в агаре Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания) [9, 10]. Категории чувствительности изолятов ко всем препаратам, кроме полимиксина В, определяли на основании пограничных значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК), установленных *Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам* (EUCAST) [11], а к полимиксину В — *Институтом клинических лабораторных стандартов* (CLSI) [12]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218 и *P. aeruginosa* ATCC®27853.

Выявление карбапенемаз. Продукцию карбапенемаз определяли с помощью «ручного» Carba-NP теста с использованием В-PER II в качестве лизирующего буфера, имипенема — в качестве субстрата и фенолового красного — в качестве рН индикатора [13], а также коммерческих наборов «Rapid CARB Screen Kit» (Rosco Diagnostica, Дания). Наличие генов наиболее распространенных металло- β -лактамаз (MBL: VIM-, IMP- и NDM-типов) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (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.

Таблица 1. Чувствительность нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* (n=343) к антибактериальным препаратам

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л													% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л		
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₃₀	МПК ₉₀
Азтреонам	0,3	0,3			0,3	1,2	16,3	17,5	23,3	27,7	10,8	1,2	1,2		0,9	58,3	40,8	16	64
Амикацин					0,6	5,5	20,1	16,0	5,8	4,1	7,6	14,9	21,0	4,4	42,3	5,8	51,9	32	256
Гентамицин					0,3	18,4	18,7	5,2	2,9	4,7	1,7	1,7	46,4		37,3		62,7	32	≥256
Имипенем					1,5	2,0	8,5	8,7	5,0	7,3	9,3	57,7			12,0	8,7	79,3	≥128	≥128
Колistin			0,6	10,8	13,7	38,5	33,2	2,0	0,3	0,3		0,6			96,8	3,2	2	4	
Левифлоксацин			1,2	14,9	13,1	4,7	5,5	4,7	10,8	17,2	15,7	12,2			29,2	4,7	66,2	16	≥128
Меропенем	0,6	2,0	8,5	10,2	5,2	6,7	7,3	11,1	11,1	9,9	14,9	12,5			33,2	18,4	48,4	8	≥128
Пиперациллин					0,3	0,3	3,2	9,0	20,1	14,0	9,0	12,2	31,8		32,9		67,1	64	≥256
Пиперациллин/тазо-бактам (4 мг/л)					0,6	0,6	1,7	11,4	18,4	12,2	16,3	9,6	29,2		32,7		67,3	64	≥256
Полимиксин В					1,5	21,9	72,0	3,8	0,3					0,6	95,3	3,8	0,9	2	2
Тикарциллин/клавуланат (2 мг/л)					0,6	0,3			4,4	19,2	9,6	14,9	51,0		5,2		94,8	≥256	≥256
Тобрамицин			4,1	32,1	6,4	7,3	2,9	0,9	1,2	1,2	1,7	5,0	38,5		49,9		50,1	8	≥256
Фосфомицин ²							0,6	1,2	2,0	9,6	62,1	13,4	1,2	9,9				64	256
Цефепим	0,3		0,3		2,0	18,7	6,7	13,1	18,4	31,8	6,7	0,9	1,2		41,1		58,9	16	32
Цефоперазон/сульбактам (1:1) ²				0,3	0,3	0,6	8,2	17,5	9,0	14,0	15,2	16,3	18,7					64	≥256
Цефтазидим				0,6	3,8	16,3	10,8	7,6	12,2	21,0	17,5	7,0	3,2		39,1		60,9	16	128
Ципрофлоксацин		4,7	19,0	8,7	6,4	2,0	3,2	5,5	14,9	15,7	12,8	7,0		32,4	6,4	61,2	16	64	

Примечание. Здесь и в табл. 2:

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

²Пограничные значения МПК не установлены EUCAST и CLSI.

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

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л											% изолятов по категориям ¹			МПК, мг/л				
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Азтреонам							3,1	19,6	35,1	29,9	10,3	2,1				57,7	42,3	16	64
Амикацин						1,0	3,1	3,1	2,1	3,1	30,9	55,7	4,1		4,1		95,9	256	256
Гентамицин						1,0		2,1	1,0			95,9			1,0		99,0	≥256	≥256
Имипенем										1,0	99,0						100,0	≥128	≥128
Колistin		1,0	4,1	4,1	7,2	34,0	50,5	3,1							96,9		3,1	4	4
Левофлоксацин			2,1				4,1	18,6	40,2	21,6	13,4				2,1		97,9	32	≥128
Меропенем							2,1	3,1	20,6	38,1	36,1					2,1	97,9	64	≥128
Пиперациллин								22,7	19,6	16,5	41,2						100,0	128	≥256
Пиперациллин/тазо-бактам (4 мг/л)								2,1	13,4	29,9	15,5	39,2			2,1		97,9	128	≥256
Полимиксин В				4,1	17,5	71,1	7,2								92,3	7,2		2	2
Тикарциллин/клаву-ланат (2 мг/л)												100,0					100,0	≥256	≥256
Тобрамицин							1,0	2,1	2,1		9,3	85,6					100,0	≥256	≥256
Фосфомицин ²								1,0	9,3	73,2	9,3	7,2						64	128
Цефепим								9,3	73,2	16,5	1,0						100,0	32	64
Цефоперазон/суль-бактам (1:1) ²										1,0	42,3	56,7						≥256	≥256
Цефтазидим								9,3	55,7	29,9	5,2						100,0	32	64
Ципрофлоксацин		2,1				1,0	7,2	41,2	30,9	13,4	4,1				2,1		97,9	16	64

Результаты исследований

Результаты оценки чувствительности нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* представлены в табл. 1.

Нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму выявлена у 67,3 и 67,1% изолятов. Доля изолятов, нечувствительных к антисинегнойным цефалоспорином — цефепиму и цефтазидиму, составила 58,9 и 60,9%. Важно отметить, что в ходе данного исследования выявлена более высокая распространенность устойчивости к карбапенемам по сравнению с цефалоспорином. При этом впервые за все время наблюдений в РФ (рис. 2) доля изолятов, нечувствительных к имипенему, оказалась существенно выше (88,0%), чем доля изолятов, нечувствительных к меропенему (66,8%). Частота продукции карбапенемаз у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2011–2012 гг., достигла 28,3%. У всех 97 изолятов с фенотипически подтвержденной продукцией карбапенемаз выявлены гены наиболее распространенных в РФ металло-β-лактамаз (MBL) VIM-типа [4, 8]. Данные динамики устойчивости к карбапенемам и частоты продукции MBL у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ, полученные в ходе исследования «МАРАФОН», а также более ранних исследований, проведенных НИИАХ/МАКМАХ [3, 4, 8], представлены на рис. 2.

Среди не-β-лактаманых антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявляли полимиксины: колистин (3,2% нечувствительных изолятов) и полимиксин В (4,7% нечувствительных изолятов). Значения МПК фосфомицина превышали уровень эпидемиологической точки отсечения для штаммов «дикого типа» (ЕСOFF 128 мг/л) у 11,1% изолятов.

В соответствии с международными критериями [14], фенотипом множественной резистентности (MDR), т.е. устойчивости к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям, обладали 306 (89,2%) изолятов; фенотипом экстремальной резистентности (XDR), т.е. устойчивости ко всем препаратам, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов — 197 (57,4%) изолятов, включая подавляющее большинство (95 из 97) продуцентов MBL, а фенотипом панрезистентности (PDR), т.е. устойчивости ко всем препаратам всех категорий, — 1 (0,3%) изолят. XDR изоляты, как правило, сохраняли чувствительность только к полимиксинам (n=178). Результаты оценки чувствительности MBL-продуцирующих изолятов

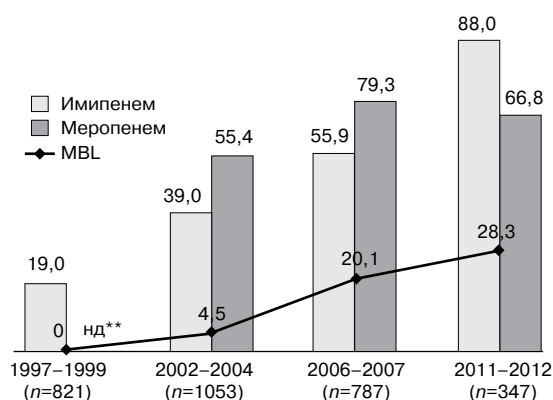


Рис. 2. Динамика устойчивости* к карбапенемам и продукции MBL у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.

* % нечувствительных (умеренно резистентных и резистентных) изолятов

** НД — нет данных

P. aeruginosa представлены в табл. 2. Все продуценты MBL, за исключением единичных изолятов, проявляли устойчивость ко всем фторхинолонам и аминогликозидам, а также умеренную резистентность (57,7%) или резистентность (42,3%) к азтреонаму — единственному β-лактаму, нерасщепляемому MBL, очевидно вследствие наличия множественных дополнительных факторов устойчивости.

Заключение

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

Особое внимание обращает на себя факт крайне высокой распространенности устойчивости к карбапенемам, которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения синегнойной инфекции: имипенему (79% резистентных и 9% умеренно резистентных изолятов) и меропенему (48% резистентных и 18% умеренно резистентных изолятов). При этом следует отметить, что частота устойчивости к карбапенемам равна или превышает соответствующие показатели для антисинегнойных цефалоспоринов (59–61%) и пиперациллина/тазобактама (67%).

Высокая частота устойчивости к карбапенемам и другим β-лактамам в значительной степени связана с продолжающимся распространением MBL, доля которых среди нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* достигла 28%. В подавляющем большинстве случаев продуценты MBL проявляют

устойчивость к антибиотикам всех классов, кроме полимиксинов.

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

кую (>50%) частоту устойчивости ко всем другим препаратам, использование полимиксинов в ряде случаев является фактически безальтернативным. Однако увеличение потребления полимиксинов сопряжено с высоким риском формирования резистентности и появления панрезистентных штаммов, в том числе продуцирующих MBL [8, 15].

Литература

1. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С., Туркутюков В.Б., Нехаева Г.И., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(3):243-59.
2. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Туркутюков В.Б., Нехаева Г.И., Бочкарев Д.Н., Розанова С.М., Боронина Л.Г., Агапова Е.Д., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Тарабан В.К., Здзитовецкий Д.Э., Сарматова Н.И., Тихонов Ю.Г., Поликарпова С.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(2):96-112.
3. Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A., Martinovich A, Savochkina J., Edelstein M., Kozlov R. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial Gram-negative bacteria in Russia over the last decade. *Abstr. C2-1092. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2012, Denver, CO, USA.*
4. Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В., Тапальский Д.В., Азизов И.С., Дsouза Д.В., Тимохова А.В., Сухорукова М.В., Козырева В.К., Сафронова Е.В., Астахова М.В., Карпов И.А., Шамаева С.Х., Абрамова Н.В., Гординская Н.А., Козлов Р.С. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(2):132-52.
5. Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol* 2011; 19(8):419-26.
6. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(10):1351-70.
7. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(2):306-25.
8. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, D'souza JW, Tapalski DV, Azizov IS, Sukhorukova MV, Pavlukov RA, Kozlov RS, Toleman MA, Walsh TR. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(10):867-76.
9. Wiegand I, Hilpert K, Hancock RE. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc* 2008; 3 (2):163-75.
10. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (S1):5-16.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 4.0 2014 (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: 2014.
13. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (12):6437-40.
14. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. 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(3):268-81.
15. Salavei M., Skleenova E., Edelstein M., Krechikova O., Karpov I. First report of pandrug-resistant metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Belarus. *Abstr. P1207. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2010. Barcelona, Spain.*