

**Анализ структуры бактериемий
и чувствительности к антибиотикам
микроорганизмов, выделенных
в отделениях реанимации
и интенсивной терапии
в скорпомощном стационаре
в период с 2003 по 2021 г.:
ретроспективное наблюдательное
исследование**

А.О. Быков¹, М.П. Суворова^{2, 3}, Д.Н. Проценко¹,
С.В. Яковлев^{2, 3, *}, О.В. Игнатенко³, Е.Н. Бурмистрова³,
И.Н. Сычев³, Н.П. Кротенко³

- ¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
- ² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
- ³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Создание протоколов эффективной эмпирической антимикробной терапии невозможно без анализа актуальных данных чувствительности к антибиотикам. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Анализ изменения этиологической значимости ведущих возбудителей бактериемий в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в период с 2003 по 2021 г. и их чувствительности к антибиотикам; изучение типов карбапенемаз у наиболее актуальных возбудителей — *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В анализ были включены все клинически значимые микроорганизмы, выделенные из крови пациентов, находившихся ОРИТ общего профиля, рассчитанном на 12 коек, в скорпомощном стационаре г. Москвы в период с 2003 по 2021 г. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили в автоматическом анализаторе PHOENIX и стандартизированным

**Analysis of the structure of bacteremia
and sensitivity to antibiotics
of microorganisms isolated in intensive
care units in an emergency hospital
in the period from 2003 to 2021:
a retrospective observational study**

A.O. Bykov¹, M.P. Suvorova^{2,3}, D.N. Protsenko¹,
S.V. Yakovlev^{2,3,*}, O.V. Ignatenko³, E.N. Burmistrova³,
I.N. Sychev³, N.P. Krotenko³

- ¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia
- ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- ³ City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Creation of protocols for effective empiric antimicrobial therapy is impossible without the analysis of current antibiotic susceptibility data. **OBJECTIVE:** Analysis of changes in the etiological significance of the leading pathogens of bacteremia in the ICU (intensive care unit) in the period from 2003 to 2021, and their sensitivity to antibiotics; study of the types of carbapenemases in the most relevant pathogens — *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. **MATERIALS AND METHODS:** The analysis included all microorganisms isolated from the blood of patients who were in the medical 12-bed ICU in the emergency hospital of Moscow in the period from 2003 to 2021. Identification of microorganisms and determination of antibiotic sensitivity were carried out with an automatic PHOENIX analyzer and a standardized disco diffusion method. Detection of carbapenemases was carried out by PCR (polymerase chain reaction). **RESULTS:** In the period from 2003 to 2021, 17 034

диско-диффузионным методом. Детекцию карбапенемаз осуществляли методом полимеразной цепной реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Исследовано 17 034 образца крови, из которых было выделено 6372 микроорганизма. В указанный период доля грамотрицательных микроорганизмов увеличилась с 21,0 до 52,8%, преимущественно за счет *K. pneumoniae* (1,0–24,5%) и *A. baumannii* (0–9,1%). Устойчивость этих микроорганизмов к карбапенемам с 2008 по 2021 г. значительно увеличилась: *K. pneumoniae* — с 2,3 до 70,3%, *A. baumannii* — с 7,5 до 99,5%. Штаммы *K. pneumoniae* продуцировали следующие типы карбапенемаз: OXA-48 (73,8%), KPC (6,2%), NDM (1,5%), NDM + OXA-48 (15,4%), KPC + OXA-48 (3,1%). Все штаммы *A. baumannii* продуцировали карбапенемазы OXA-40. Продуценты карбапенемазы OXA-48 были устойчивы к колистину и тигециклину в 14,6 и 44,8% случаев соответственно, к цефтазидиму/авибактаму — в 4,2% случаев. **ВЫВОДЫ:** Увеличение уровня антимикробной резистентности в последние годы среди доминирующих в бактериемии грамотрицательных микроорганизмов является очень значимой проблемой в ОРИТ. Большинство штаммов *K. pneumoniae* характеризуются множественной резистентностью и около 10% — экстремальной, или панрезистентностью. Практически все штаммы *A. baumannii* относятся к категории экстремально резистентных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериемия, антимикробная резистентность, антибиотики, карбапенемазы, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, колистин

* *Для корреспонденции:* Яковлев Сергей Владимирович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. С.С. Юдина, Москва, Россия; e-mail: antimicrob@yandex.ru

☑ *Для цитирования:* Быков А.О., Суворова М.П., Проценко Д.Н., Яковлев С.В., Игнатенко О.В., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Кротенко Н.П. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скорпомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;2:55–65. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-55-65>

📧 *Поступила:* 01.11.2022

📧 *Принята к печати:* 28.02.2023

📧 *Дата онлайн-публикации:* 28.04.2023

blood samples were examined, from which 6372 microorganisms were isolated. During this period, the proportion of Gram-negative microorganisms increased from 21.0 to 52.8%, mainly due to *K. pneumoniae* from 1.0 to 24.5% and *A. baumannii* from 0 to 9.1%. The resistance of these microorganisms to carbapenems increased significantly from 2008 to 2021: *K. pneumoniae* from 2.3% to 70.3%, *A. baumannii* — from 7.5 to 99.5%. *K. pneumoniae* produced the following types of carbapenemases: OXA-48 (73.8%), KPC (6.2%), NDM 1.5%, NDM + OXA-48 (15.4%), KPC + OXA-48 (3.1%). All *A. baumannii* strains produced OXA-40 type carbapenemase. OXA-48 carbapenemase producers were resistant to colistin and tigecycline in 14.6 and 44.8%, and to ceftazidime/avibactam in 4.2%. **CONCLUSIONS:** The increased level of antimicrobial resistance in recent years among Gram-negative microorganisms isolated from blood is a very significant problem in the ICU. Most *K. pneumoniae* strains are characterized as multi-drug resistant, about 10% of the strains were categorized as extremely-drug resistant (XDR) or pan-drug resistant. All strains of *A. baumannii* belong to the category of XDR.

KEYWORDS: bacteremia, antimicrobial resistance, antibiotics, carbapenemase, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*; colistin

* *For correspondence:* Sergey V. Yakovlev — Dr. Med. Sci., professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; e-mail: antimicrob@yandex.ru

☑ *For citation:* Bykov A.O., Suvorova M.P., Protsenko D.N., Yakovlev S.V., Ignatenko O.V., Burmistrova E.N., Sychev I.N., Krotenko N.P. Analysis of the structure of bacteremia and sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated in intensive care units in an emergency hospital in the period from 2003 to 2021: a retrospective observational study. Annals of Critical Care. 2023;2:55–65. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-55-65>

📧 *Received:* 01.11.2022

📧 *Accepted:* 28.02.2023

📧 *Published online:* 28.04.2023

Введение

Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия инфекций невозможна без знаний об этиологической структуре и уровне резистентности ведущих возбудителей как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций в конкретном отделении. Особенно это актуально для отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где сосредоточены наиболее тяжелые пациенты и неэффективная стартовая антибактериальная терапия при сепсисе существенно увеличивает риск летального исхода [1–3].

Наиболее высокий риск неадекватной эмпирической антибактериальной терапии отмечен при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями [4], которые характеризуются обычно множественной устойчивостью к антибиотикам. При неадекватной стартовой эмпирической терапии инфекций в ОРИТ, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными возбудителями, риск летального исхода значительно увеличивается и обычно превышает 50% [5–10]. Важно, что быстрая коррекция антибактериальной терапии после получения результата бактериологического исследования существенно не улучшает прогноз и не снижает летальность [11]. Осведомленность о возбудителях инфекций в ОРИТ и текущей ситуации с антибиотикорезистентностью позволяет разработать актуальные рекомендации по выбору антибиотика для эмпирической терапии, что улучшает результаты лечения [12]. Этим вопросам посвящены основные направления программ рационального использования антибиотиков в стационаре — Antimicrobial Stewardship [13–17] и СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) [18–19].

Состояние антибиотикорезистентности в ОРИТ может изменяться очень быстро. Постоянный мониторинг возбудителей и их чувствительности к антибиотикам необходим для быстрого реагирования в изменении режимов адекватного выбора эмпирической антибактериальной терапии. В качестве примера можно привести ситуацию с устойчивостью энтеробактерий к цефалоспориновым антибиотикам за счет продукции β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Первое описание БЛРС относится к 1979 г. [20]. В России БЛРС впервые были выявлены в 1998 г. [21], однако уже в те годы в некоторых стационарах > 90% штаммов *Klebsiella* spp. демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III поколения [22]. Последующие исследования показали, что распространенность БЛРС в стационарах России была более высокой по сравнению с другими странами [23]. Распространенность БЛРС-продуцентов в различных ОРИТ РФ составляла от 10 до 92% (в среднем 52%), наиболее часто БЛРС выявляли у *Klebsiella* spp. (81%) и *Escherichia coli* (50%) [24], в последующем они стали регистрироваться у других *Enterobacterales*. В отношении резкого увеличения роли энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, вовремя

не было принято адекватных мер по их изоляции и контролю, как в других странах, в результате чего эти штаммы энтеробактерий получили эндемическое распространение в большинстве стационаров России, а режимы стартовой эмпирической терапии в ОРИТ в течение многих лет не учитывали эту ситуацию и не включали карбапенемы или ингибиторозащищенные цефалоспорины.

В настоящее время наиболее важной задачей является своевременное выявление штаммов грамотрицательных бактерий, продуцирующих различные карбапенемазы и устойчивых к карбапенемам.

Цель исследования — анализ изменения этиологической значимости ведущих возбудителей в ОРИТ, выделенных из крови в период с 2003 по 2021 г., и их чувствительности к антибиотикам.

Материалы и методы

В анализ были включены все клинически значимые микроорганизмы, выделенные из крови пациентов, находившихся ОРИТ общего профиля, рассчитанного на 12 коек, в скорпомощном стационаре г. Москвы в период с 2003 по 2021 г. Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили в автоматическом анализаторе PHOENIX и стандартизированным диско-диффузионным методом. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) [25]. До 2019 г. штаммы с промежуточной чувствительностью «I» были отнесены к чувствительным изолятам. Для тех антибиотиков, к которым в настоящее время отсутствуют критерии чувствительности, применяли рекомендации EUCAST, предписывающие использовать либо фармакодинамические критерии, либо эпидемиологический порог отсечения (epidemiological cut-off) [26]. Для тигециклина эпидемиологический порог отсечения составляет 2 мг/л [27]; значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) выше 2 мг/л отнесены к устойчивому диапазону, что совпадает с данными, приведенными в инструкции по медицинскому применению тигециклина.

В 2020–2021 гг. у некоторых штаммов грамотрицательных бактерий определяли продукцию карбапенемазы и ее тип в центральной микробиологической лаборатории (ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, отдел молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии, заведующий — чл.-корр. РАН, профессор С.В. Сидоренко). Детекцию карбапенемаз осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), чувствительность к антибиотикам проводили методом серийных микроразведений в агаре с определением МПК.

При описании фенотипов полирезистентности использовали следующие критерии ECDC/EMA (European centre for disease prevention and control/European Medicines Agency) [28–29]: MDR (multi-drug resistant) — множественная устойчивость, микроорганизм проявляет устойчивость к 3 антибиотикам и более; XDR (extremely-drug resistant) — экстремальная резистентность, микроорганизм характеризуется чувствительностью только к 1 или 2 антибиотикам; PDR (pan-drug resistant) — устойчивость ко всем антибиотикам.

Основная часть данной работы была представлена в виде постерного доклада и тезисов на 29-й Европейской конференции по клинической микробиологии и инфекционным болезням ECCMID (European congress of clinical microbiology and infectious diseases) в Амстердаме (2019) [30].

Статистический анализ

Данные по количеству положительных гемокультур и частоте выделения отдельных микроорганизмов из крови были получены из электронной базы данных больницы «Клиническая информационная система ОРБИТА» и ее микробиологического приложения. При анализе бактериемий использовали количественные величины и процентные значения. Долю микроорганизмов в процентах рассчитывали от общего количества выделенных из крови клинически значимых микробов (грамположительных, грамотрицательных, грибов). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам

рассчитывали в процентах, исходя из соотношения нечувствительных (резистентных) штаммов к общему количеству протестированных штаммов. Значения МПК50 и МПК90 рассчитывали, используя программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26.

Результаты исследования

За период с 2003 по 2021 г. было исследовано 17 034 образца крови (в среднем 896 в год), причем существенных различий в ежегодном количестве исследованных гемокультур в первые и последние годы наблюдения не отмечено. Из 17 034 образцов крови было выделено 6372 микроорганизма. Частота положительных гемокультур составила от 28,1 до 55,6% в разные годы, в среднем $37,4 \pm 6,6\%$. В последние 3 года частота положительных гемокультур составила 39,5%.

Весь период наблюдения, кроме двух последних лет, доминирующими микроорганизмами были грамположительные, отмечено значительное увеличение роли грамотрицательных микроорганизмов: с 21,0% (2003) до 42,2% (2013), 38,5% (2018) и 52,8% (2022) (рис. 1). Уровень кандидемий не изменился в период с 2003 по 2021 г. (1,0 и 1,6% соответственно), отмечалось временное увеличение до 7,6% в 2005 г. Среди грибов рода *Candida* в течение последних трех лет 57–62% были *Candida non-albicans* (в большинстве случаев — *C. glabrata*).

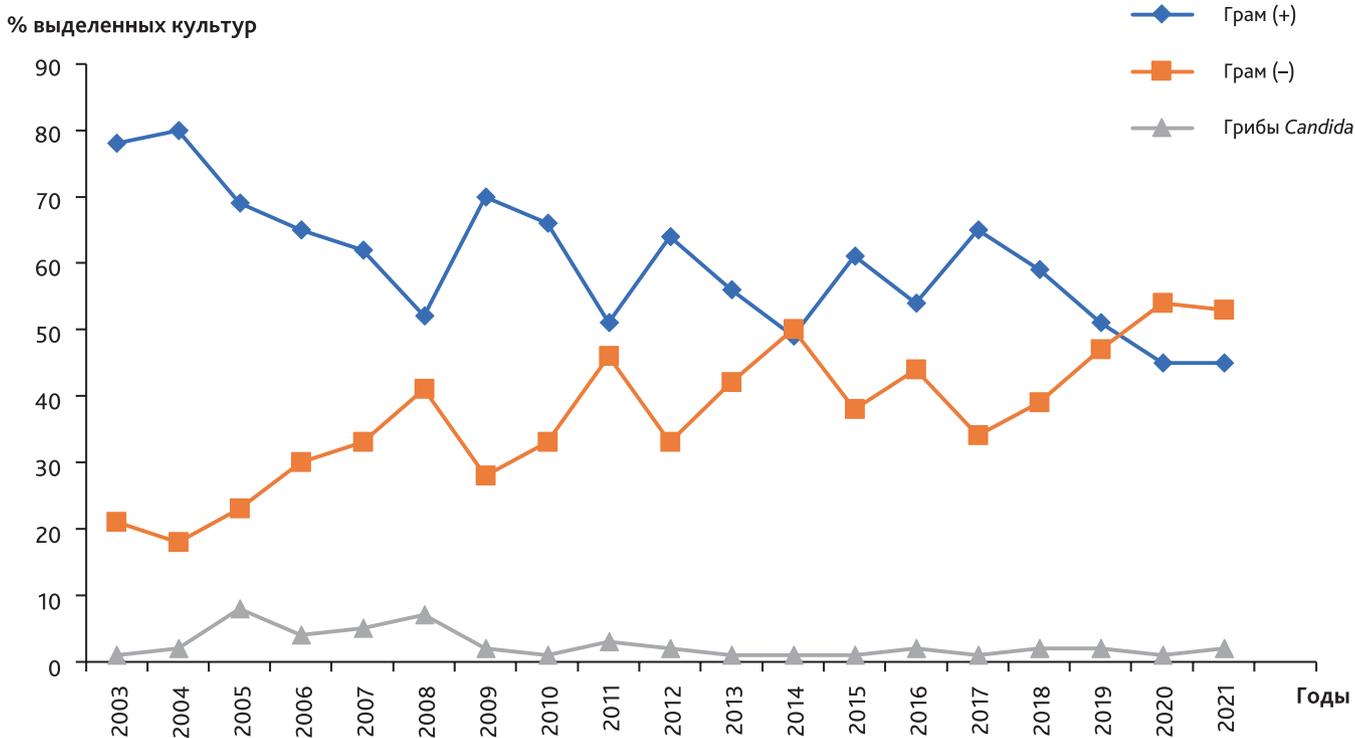


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из гемокультур (%) в ОРИТ с 2003 по 2021 г.

Fig. 1. Microorganisms isolated from blood cultures (%) in ICU from 2003 to 2021

Результаты наблюдений показали, что частота выделения *S. aureus* снизилась вдвое с 21,0% (2003) до 8,2% (2013) и 10,9% (2020–2021). Также вдвое увеличилась частота выделения *Enterobacterales* и неферментирующих микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*): с 13,2 и 7,5% (2003) до 37,2 и 11,5% (2020–2021).

Среди бактериемий, вызванных грамотрицательными бактериями, ведущая роль в увеличении частоты встречаемости принадлежит *Klebsiella pneumoniae*: от 1,0% (2003) до 21,0% (2013) и 24,5% (2020–2021), и *Acinetobacter baumannii*: от 0 до 12,7% и 9,1% (табл. 1).

Таблица 1. Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, выделенные из гемокультур в отделении реанимации и интенсивной терапии в период 2003–2021 гг.

Table 1. Gram-positive and Gram-negative microorganisms isolated from blood cultures in the intensive care unit in the period from 2003 to 2021

Микроорганизмы, %	Доля выделенных микроорганизмов, %				
	2003 г. (n = 162)	2008 г. (n = 261)	2013 г. (n = 462)	2018 г. (n = 417)	2020–2021 гг. (n = 494)
Грамположительные микроорганизмы					
<i>Staphylococci CN</i>	49,4	24,4	40,5	37,4	29,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,0	13,1	8,2	12,7	10,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,1	2,7	4,3	5,0	4,5
<i>Enterococcus faecium</i>	0,6	7,7	3,2	3,6	5,1
Другие	3,9	3,6	0,3	2,9	1,2
Грамотрицательные микроорганизмы					
<i>Escherichia coli</i>	6,3	2,2	2,0	5,8	9,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,0	18,8	21,0	13,9	24,5
<i>Proteus mirabilis</i>	2,6	0	3,9	2,9	3,0
Другие <i>Enterobacterales</i>	3,3	0,2	1,1	0,2	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	15,7	12,7	12,5	9,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,5	2,5	1,5	1,2	1,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,2	2,0	0	0	1,2
Другие	0,8	0	0	0	0
Грибы					
<i>Candida spp.</i>	1,0	7,1	1,3	1,9	1,2

За период наблюдения уровень стафилококка, устойчивого к метициллину (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), снизился с 51,1% (2003) и 78,8% (2008) до 33,0% (2013) и 14,4% (2021), но уровень метициллинорезистентных и коагулазонегативных стафилококков был стабильно высоким на протяжении всего периода наблюдений и составил 79,6 и 60,3% соответственно. Отмечается также снижение количества выделяемых ампициллинрезистентных *E. faecalis* с 16,7% (2003) до 5,0% (2018) и 0,8% (2021). Резистентность *E. faecium* к ванкомицину была незначимой (с 0 до 2,9%) и только с 2017 г. увеличилась до 13,6% (2017) и 12,4% (2021).

Уровень резистентности *E. coli* и *K. pneumoniae* к цефалоспорином III поколения (44,7 и 90,4% соответствен-

но) и ципрофлоксацину (64,4 и 89,5% соответственно) был очень высоким в 2020–2021 гг. и не менялся в период 2008–2013 гг., однако значительно вырос по сравнению с 2003 г. (табл. 2). За 18-летний период наблюдений резистентность двух грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам значительно выросла: *K. pneumoniae*: с 0% (2003) до 2,3% (2008), 28,4% (2013), 63,4% (2018) и 70,3% (2020–2021); *A. baumannii*: с 0% (2003) до 7,5% (2008), 90,9% (2013), 97,2% (2018) и 99,5% (2020–2021). Резистентность *E. coli* и *P. mirabilis* к карбапенемам остается низкой и за все годы наблюдения не превышала 2,7%. Резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам оставалась постоянно высокой (36–66%) на протяжении всего периода исследования (табл. 3).

Таблица 2. Количество нечувствительных к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, выделенных из крови в период 2003–2021 гг.

Table 2. Number of antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated from blood between 2003 and 2021

Антибиотик	Количество нечувствительных к антибиотикам штаммов, %									
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>					<i>Escherichia coli</i>				
	2003	2008	2013	2018	2020–2021	2003	2008	2013	2018	2020–2021
Ампициллин/сульбактам	45,0	94,6	97,2	90,5	86,8	22,5	86,4	83,3	63,2	55,8
Цефотаксим	48,2	94,0	92,9	90,9	90,4	25,0	66,7	57,1	58,8	44,7
Цефепим	17,5	77,3	91,5	87,5	89,8	1,2	53,5	50,0	42,1	33,4
Цефтазидим/авибактам	НД	НД	НД	12,5	22,2	НД	НД	НД	0	0
Имипенем	0	2,3	28,4	63,4	70,3	0	0	2,3	0	0
Меропенем	0	0,9	26,8	62,5	70,3	0	0	1,9	0	0
Амикацин	87,5	54,5	29,1	45,5	55,8	4,5	5,2	3,8	11,1	5,8
Ципрофлоксацин	50,8	77,3	93,3	80,0	89,5	33,4	75,1	83,3	75,0	64,4
Тигециклин	НД	НД	16,7	29,0	28,1	НД	НД	2,4	0	0
Фосфомицин	НД	НД	НД	НД	49,6	НД	НД	НД	НД	2,8
Колистин	НД	НД	НД	1,1	6,6	НД	НД	НД	0	0

НД — нет данных.
НД — no data.

Таблица 3. Количество нечувствительных к антибиотикам штаммов неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из крови пациентов в период 2003–2021 гг.

Table 3. Number of non-susceptible strains of non-fermenting Gram-negative organisms isolated from blood between 2003 and 2021

Антибиотик	Количество нечувствительных к антибиотикам штаммов, %									
	<i>Acinetobacter baumannii</i>					<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
	2003	2008	2013	2018	2020–2021	2003	2008	2013	2018	2020–2021
Ампициллин/сульбактам	НД	52,2	94,7	100	97,4	—	—	—	—	—
Цефтазидим	71,4	73,2	97,7	—	—	57,1	75,0	46,2	57,1	51,3
Цефепим	75,7	80,5	97,3	—	—	25,0	58,3	40,1	60,0	52,4
Цефоперазон/сульбактам	14,3	16,6	41,1	77,8	75,0	25,2	33,1	40,0	НД	46,6
Цефтазидим/авибактам	—	—	—	—	—	НД	НД	НД	25,0	42,5
Имипенем	0	7,5	90,9	97,2	98,7	42,0	36,4	59,1	66,1	55,8
Меропенем	0	9,8	92,9	95,7	98,7	50,1	50,8	40,1	63,2	62,6
Амикацин	58,0	68,3	93,5	81,3	97,6	62,5	66,7	50,1	29,8	55,3
Ципрофлоксацин	79,4	63,4	99,2	100,0	99,7	80,7	83,3	70,9	60,7	62,7
Тигециклин	НД	НД	12,1	27,3	16,7	—	—	—	—	—
Колистин	НД	НД	НД	0	1,5	НД	НД	НД	0	0

НД — нет данных.
НД — no data.

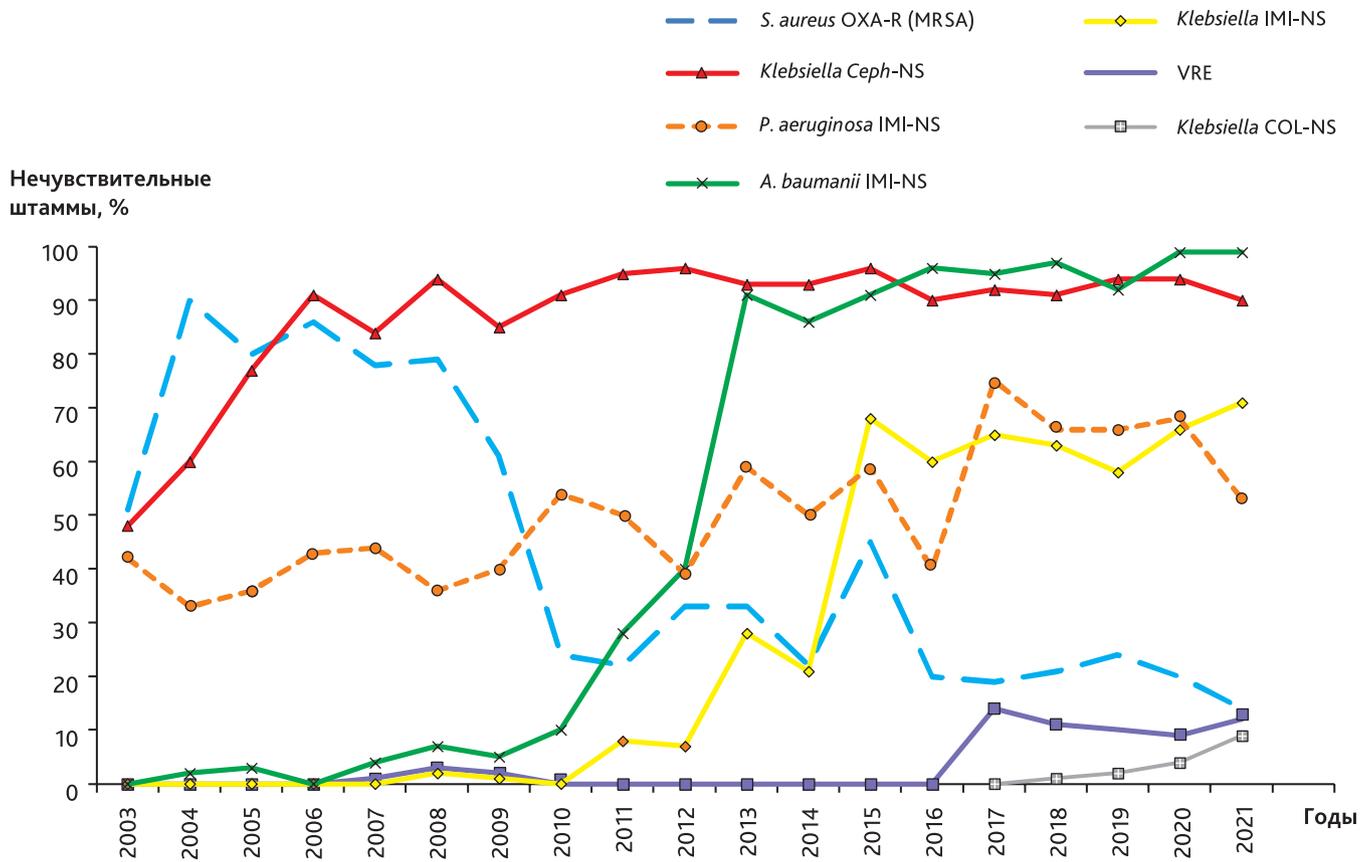


Рис. 2. Динамика антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных микроорганизмов, выделенных из крови пациентов, находившихся в ОРИТ в 2003–2021 гг.

Ceph-NS — нечувствительный к цефалоспоринам; COL-NS — нечувствительный к колистину (МПК > 2 мг/л); IMI-NS — нечувствительный к имипенему; OXA-R — устойчивый к оксациллину; VRE — ванкомицинорезистентный *Enterococcus faecium*.

Fig. 2. Dynamics of antibiotic resistance among the most relevant microorganisms isolated from the blood of patients in the ICU from 2003 to 2021

Ceph-NS — insensitive to cephalosporins; COL-NS — colistin insensitive (MIC > 2 mg/l); IMI-NS — imipenem insensitive; OXA-R — oxacillin resistant; VRE — vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

Большинство штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae* в последние 5 лет характеризовались полирезистентностью (MDR или XDR), отличались крайне высоким уровнем резистентности к ампициллину/сульбактаму и цефоперазону/сульбактаму, цефалоспоринам, карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам. Встречаемость наиболее значимых и проблемных полирезистентных возбудителей (MDR и XDR), выделенных из крови пациентов, находившихся в ОРИТ в период 2003–2021 гг., представлена на рис. 2.

Детекцию карбапенемаз провели у микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам: было протестировано 68 штаммов *K. pneumoniae* и 18 штаммов *A. baumannii*.

Карбапенемазы были выявлены у 65 из 68 штаммов *K. pneumoniae* и у всех штаммов *A. baumannii*. Штаммы *K. pneumoniae* продуцировали следующие типы карбапенемаз: OXA-48 (73,8%), KPC (6,2%), NDM 1,5%, NDM + OXA-48 (15,4%), KPC + OXA-48 (3,1%). Все

штаммы *A. baumannii* продуцировали карбапенемазу OXA-40.

Чувствительность к антибиотикам *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, продуцирующих карбапенемазы, представлена в табл. 4.

Обсуждение

Знание этиологической структуры гемокультур в ОРИТ является основой обоснования эмпирического режима антибактериальной терапии инфекций [31]. За время наблюдения отмечено значительное изменение структуры бактериемии в ОРИТ: если в начале 2000-х гг. значительно преобладали грамположительные бактерии (преимущественно стафилококки), то начиная с 2010 г. доля грамотрицательных бактерий увеличилась, и после

Таблица 4. Значения минимальной подавляющей концентрации и чувствительность к антибиотикам *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, продуцирующих карбапенемазы OXA- и NDM-типов

Table 4. MIC values and sensitivity to antibiotics *K. pneumoniae* and *A. baumannii* producing OXA-type and NDM-type carbapenemases

Тип карбапенемазы	Параметры	Антибиотики							
		MEM	DOR	CTZ/AVI	AZT/AVI	GEN	AMK	TGC	COL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>									
OXA-48 (n = 48)	МПК50/ МПК90 мг/л	32/32	16/64	1/4	0,5/1,0	1/4	4/64	2/8	0,25/64
	%R	88,3	60,4	4,2	0	20,0	27,1	44,8	14,6
NDM + OXA-48 (n = 10)	МПК50/ МПК90 мг/л	16/32	16/64	16/16	0,125/1	32/64	64/64	1/8	1/64
	%R	80,0	90,0	90,0	10,0	80,0	100,0	30,0	50,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>									
OXA-40 (n = 18)	МПК50/ МПК90 мг/л	32/ > 32	32/ > 32	—	—	> 64/ > 64	> 64/ > 64	0,12/8	< 0,12/1
	%R	94,4	94,4	—	—	94,4	83,3	16,7	0
%R — процент резистентных штаммов; AMK — амикацин; AZT/AVI — азтреонам/авибактам; COL — колистин; CTZ/AVI — цефтазидим/авибактам; DOR — дорипенем; GEN — гентамицин; MEM — меропенем; TGC — тигециклин; МПК — минимальная подавляющая концентрация.									
%R — percentage of resistant strains; AMK — amikacin; AZT/AVI — aztreonam/avibactam; COL — colistin; CTZ/AVI — ceftazid/avibactam; DOR — doripenem; GEN — gentamicin; MEM — meropenem; TGC — tigecycline; МПК — minimum inhibitory concentration.									

2020 г. они стали доминирующими. Сходные тенденции в этиологической структуре бактериемий отмечены и другими авторами [31–33]. Количество фунгемий за время наблюдения существенно не менялось и стабильно составляло 1–2% в структуре положительных гемокультур. Наиболее драматично снизилась роль стафилококков в этиологии бактериемий (примерно в 2 раза), причем как золотистого стафилококка, так и коагулазонегативных стафилококков. Аналогичная тенденция отмечена в других работах [32–34]. Увеличение грамотрицательных бактериемий произошло за счет значительного увеличения доли *K. pneumoniae* — с 1 до 25%, что наблюдали и другие авторы [32, 35]. Доля *E. coli* и *P. aeruginosa* в структуре бактериемий оставалась примерно одинаковой все годы наблюдения. Вторым грамотрицательным микроорганизмом, значение которого в этиологии бактериемий в ОРИТ существенно увеличилось, является *A. baumannii* (с 0% [2003] до 9% [2020–2021]), причем частота ацинетобактерных бактериемий сравнялась с частотой *E. coli* бактериемий.

За время наблюдения произошли значительные изменения в антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей бактериемий. Прежде всего в 3–4 раза снизилось количество золотистого ста-

филококка, устойчивого к метициллину/оксациллину (MRSA) в этиологической структуре бактериемий: если в начале наблюдения доля MRSA среди стафилококковой бактериемии составляла 70–80%, то начиная с 2008 г. его доля стала быстро снижаться и в 2016 и 2021 гг. составила 20 и 14% соответственно. По всей видимости, это общемировая тенденция [31, 33]. Данную динамику следует учитывать при планировании эмпирической терапии: в настоящее время нет обоснований для назначения анти-MRSA антибиотика в первой линии терапии в ОРИТ.

Ванкомицинорезистентные энтерококки (*E. faecium*) стали клинически значимы в ОРИТ начиная с 2017 г., и их доля составляет 10–14% среди энтерококков.

Наиболее драматическая ситуация наблюдается с ростом устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам. Если у *P. aeruginosa* устойчивость к карбапенемам наблюдалась еще в начале 2000-х гг. (около 40%) и за время наблюдения увеличилась незначительно (50–65%), то до 2010 г. реальной устойчивости к карбапенемам у *K. pneumoniae* и *A. baumannii* не было. С 2010 г. устойчивость *K. pneumoniae* к карбапенемам увеличилась с 7–8% до 60–70%, а *A. baumannii* — с 5–10% до 99%. Новая серьезная проблема

связана с появлением в 2016 г. штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к колистину, так как такие штаммы обычно характеризуются ассоциированной устойчивостью к другим антибиотикам, прежде всего карбапенемам, тигециклину, фосфомицину и часто к цефтазидиму/авибактаму. Колистинорезистентность среди клебсиелл в последние годы составляет 4–9%. К сожалению, устойчивость *K. pneumoniae* к другим антибиотикам была высокой: амикацин — 46%, фосфомицин — 50%, карбапенемы — 63%, цефепим и ципрофлоксацин — около 90%.

Практически все штаммы *E. coli* и *P. mirabilis* характеризуются чувствительностью к карбапенемам, продукция БЛРС среди них составляет 50–75%. В то же время большинство штаммов *K. pneumoniae* характеризуется устойчивостью к карбапенемам (70%) и другим β-лактамам, кроме цефтазидима/авибактама; устойчивость к тигециклину (28%) и колистину (7%) также следует принимать во внимание. *P. aeruginosa* характеризуется переменной чувствительностью к антибиотикам, за исключением колистина (значимой устойчивости нет), и обосновать режим антибактериальной терапии без результата микробиологического исследования сложно.

Наибольшие сложности наблюдаются при лечении инфекций с бактериемией, вызванной *A. baumannii*, так как потенциально эффективные опции терапии ограничены тремя антибиотиками — колистином, тигециклином и сульбактамом (в комбинации с цефепимом или цефоперазоном); такие рекомендации приводятся с последних Российских методических рекомендаций по лечению инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами [36]. Определенные надежды на благоприятный исход ацинетобактерных инфекций связаны с тем, что этот микроорганизм характеризуется меньшей вирулентностью по сравнению с *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* [37–38], и задержка с назначением адекватного антибиотика на 2–3 дня до получения результата микробиологического исследования, вероятно, мало влияет на результат лечения.

Наиболее надежный выбор антибактериальной терапии может быть осуществлен на основании информации не только о карбапенеморезистентности *K. pneumoniae*, но и о типе карбапенемазы, так как она определяет профиль чувствительности микроорганизма к различным антибиотикам.

По нашим данным, в случае продукции самой частой карбапенемазы класса D OXA-48 хорошая чувствительность наблюдается к цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму/авибактаму и колистину, в то время как к тигециклину устойчивость составляет 45%. Следует обратить внимание на хорошую чувствительность продуцентов OXA-48 к аминогликозидным антибиотикам гентамицину и амикацину. Штаммы, продуцирующие OXA-48, в 10,4% случаев характеризовались XDR и в 2,1% — PDR.

Штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие металлокарбапенемазу класса B NDM, в 10% случаев относились к категории PDR (были устойчивы даже к азтреонаму/авибактаму) и в 10% — к категории XDR. Из потенциальных опций терапии следует назвать только тигециклин или полимиксин, хотя и к этим антибиотикам устойчивость была высокой — 30 и 50% соответственно.

Заключение

Увеличение уровня антибиотикорезистентности в последние годы среди доминирующих в гемокультуре грамотрицательных микроорганизмов является очень значимой проблемой в ОРИТ. Большинство штаммов *K. pneumoniae* характеризуются как MDR и около 10% — как XDR и PDR. Практически все штаммы *A. baumannii* относятся к категории XDR.

На основании проведенного исследования установлено, что карбапенемы и ингибиторозащищенные цефалоспорины в монотерапии могут расцениваться как адекватная опция эмпирической терапии в ОРИТ только при внебольничных инфекциях, в том числе при риске резистентных возбудителей. При нозокомиальных бактериемиях в качестве адекватных опций эмпирической терапии следует обсуждать цефтазидим/авибактам (+/– азтреонам) или комбинацию полимиксина с тигециклином и/или карбапенемом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

Data Availability Statement. Data confirming the conclusions of this study can be obtained upon request from the corresponding author.

ORCID авторов:

Быков А.О. — 0000-0001-5244-7769
 Суворова М.П. — 0000-0002-1389-6454
 Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280
 Яковлев С.В. — 0000-0001-7606-8608

Игнатенко О.В. — 0000-0002-6353-2552
 Бурмистрова Е.Н. — 0000-0003-4757-3845
 Сычев И.Н. — 0000-0002-2970-3442
 Кротенко Н.П. — 0000-0001-7222-0537

Литература/References

[1] *Cunha B.A.* Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin.* 2008; 24(2): 313–34, ix. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.015

[2] *Funk D.J., Kumar A.* Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin.* 2011; 27(1): 53–76. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.09.008

[3] *Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C., et al.* Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017; 376(23): 2235–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058

[4] *Capp R., Chang Y., Brown D.F.* Effective antibiotic treatment prescribed by emergency physicians in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock: where is the gap? *J Emerg Med.* 2011; 41(6): 573–80. DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.10.024

[5] *Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Sulham K., et al.* Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 279. DOI: 10.1186/s12879-017-2383-z

[6] *Borer A., Saidel-Odes L., Riesenber K., et al.* Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30(10): 972–6. DOI: 10.1086/605922

[7] *A. Bykov, M. Suvorova, I. Sychev, I., et al.* Infections in the intensive care unit caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*: clinical and microbiological characteristics and outcome [abstract]. 29th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019.

[8] *Kohler P.P., Volling C., Green K., et al.* Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38(11): 1319–28. DOI: 10.1017/ice.2017.197

[9] *Cienfuegos-Gallet A.V., Ocampo de Los Rios A.M., Sierra Viana P., et al.* Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 830. DOI: 10.1186/s12879-019-4461-x

[10] *Chen Y., Chen Y., Liu P., et al.* Risk factors and mortality for elderly patients with bloodstream infection of carbapenem resistance *Klebsiella pneumoniae*: a 10-year longitudinal study. *BMC Geriatr.* 2022; 22(1): 573. DOI: 10.1186/s12877-022-03275-1

[11] *Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M., et al.* The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(4): 584–602. DOI: 10.1093/clind/24.4.584

[12] *Pogue J.M., Kaye K.S., Cohen D.A., et al.* Appropriate antimicrobial therapy in the era of multidrug-resistant human pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(4): 302–12. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.12.025

[13] *Perez K.K., Olsen R.J., Musick W.L., et al.* Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014; 69(3): 216–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.005

[14] *Luyt C.E., Bréchet N., Trouillet J.L., et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014; 18(5): 480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6

[15] *Vora N.M., Kubin C.J., Furuya E.Y.* Appropriateness of gram-negative agent use at a tertiary care hospital in the setting of significant antimicrobial resistance. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(1): ofv009. DOI: 10.1093/ofid/ofv009

[16] *Lai C.C., Shi Z.Y., Chen Y.H., et al.* Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(1): 74–82. DOI: 10.1016/j.jmii.2015.05.011

[17] *Campion M., Scully G.* Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med.* 2018; 33(12): 647–55. DOI: 10.1177/0885066618762747

[18] Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Перо, 2018. 156 с. [AMS program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical guidelines. Ed. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. M.: Pero, 2018. 156 p. (In Russ)]

[19] *Журавлева М.В., Родионов Б.А., Лысенко М.А. и др.* Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. Антибиотики и Химиотерапия. 2021; 66(3–4): 27–34. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34 [Zhuravleva M.V., Rodionov B.A., Lysenko M.A., et al. Study of Cases of Bacteremia with Gram-Negative Pathogens with Multiple and Extreme Antibiotic Resistance in Real Clinical Practice. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2021; 66(3–4): 27–34. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34 (In Russ)]

[20] *Sanders C.C., Sanders W.E. Jr.* Emergence of resistance to cefamandole: possible role of ceftioxin-inducible beta-lactamases.

- Antimicrob Agents Chemother. 1979; 15(6): 792–7. DOI: 10.1128/AAC.15.6.792
- [21] *Gazouli M., Sidorenko S.V., Tzelepi E., et al.* A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resistance to cefotaxime in a *Salmonella typhimurium* clone found in St. Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(1): 119–21. DOI: 10.1093/jac/41.1.119
- [22] *Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И. и др.* Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций (исследование «Micromax»). *Антибиотики и химиотерапия.* 1999; 11: 7. [*Sidorenko S.V., Strachunsky L.S., Akhmedova L.I.* Results of a multi-center study of the comparative activity of cefepime and other antibiotics against pathogens of severe nosocomial infections (Micromax study). *Antibiotics and Chemotherapy.* 1999; 11: 7. (In Russ)]
- [23] *Jones R.N., Pfaller M.A.; MYSTIC Study Group (Europe).* Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(7): 708–12. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00555.x
- [24] *Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др.* Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2008; 10(2): 96–112.
- [25] Eucast.org [Internet]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Available from: <https://www.eucast.org>
- [26] Eucast.org [Internet]. Antimicrobial susceptibility tests on groups of organisms or agents for which there are no EUCAST breakpoints [updated 1 December 2021]. Available from: <https://www.eucast.org>
- [27] Mic.eucast.org [Internet]. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. Mic distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance. Available from: <https://mic.eucast.org/search/>
- [28] European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency. ECDC/EMA joint technical report: the bacterial challenge: time to react.: European centre for disease prevention and control & European medicines agency, Stockholm, Sweden & London, United Kingdom, 2009.
- [29] *Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., 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(3): 268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- [30] *Suvorova M., Sychev I., Bykov A., et al.* Analysis of Gram-negative bacteraemia and sensitivity of blood isolates in the ICU department of Moscow (Russia) emergency hospital from 2003 to 2018 [abstract]. 29th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019. Available from: https://www.escmid.org/fileadmin/eccmid/2019/media/documents/Final_Programme_web.pdf
- [31] *Timsit J.F., Ruppé E., Barbier F., et al.* Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 266–84. DOI: 10.1007/s00134-020-05950-6
- [32] *Orsi G.B., Giuliano S., Franchi C., et al.* Changed epidemiology of ICU acquired bloodstream infections over 12 years in an Italian teaching hospital. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81(9): 980–8.
- [33] *Kim H., Kim E.S., Lee S.C., et al.* Decreased Incidence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Intensive Care Units: a 10-Year Clinical, Microbiological, and Genotypic Analysis in a Tertiary Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(10): e01082–20. DOI: 10.1128/AAC.01082-20
- [34] *Gudiol C., Bodro M., Simonetti A., et al.* Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(5): 474–9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x
- [35] *El-Sokkary R., Uysal S., Erdem H., et al.* Profiles of multidrug-resistant organisms among patients with bacteremia in intensive care units: an international ID-IRI survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40(11): 2323–34. DOI: 10.1007/s10096-021-04288-1
- [36] *Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г. и др.* Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19(2): 84–114. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114 [*Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G., et al.* Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum “Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms” (update 2022). *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION.* 2022; 19(2): 84–114. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114 (In Russ)]
- [37] *Antunes L.C., Visca P., Towner K.J.* *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014; 71(3): 292–301. DOI: 10.1111/2049-632X.12125
- [38] *Harding C.M., Hennon S.W., Feldman M.F.* Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(2): 91–102. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.148