

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ PSEUDOMONAS AERUGINOSA В ОЖГОВОМ И ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОМ ЦЕНТРАХ КРАСНОЯРСКА

Бочанова Е.Н.<sup>1</sup>, Бучко Е.О.<sup>1</sup>, Головина Н.И.<sup>2</sup>, Копытко Л.Н.<sup>2</sup>, Курц Е.М.<sup>2</sup>, Орлова К.Э.<sup>1</sup>, Сарматова Н.И.<sup>2</sup>, Торгунакова М.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: bochanova@list.ru;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск

Цель: изучить распространенность, уровень антибиотикорезистентности и частоту встречаемости МБЛ-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa* в ожоговом (ОЦ) и гнойно-септическом центре (ГСЦ) Краевой клинической больницы (ККБ) г. Красноярска за период с 2012 по 2017 г. Материалы и методы: 8055 положительных результатов микробиологических исследований раневого отделяемого, полученных в ожоговом и гнойно-септическом центре ККБ за период с 2012 по 2017 г. Продукция МБЛ изучена у 613 штаммов *P. aeruginosa* с помощью фенотипического метода «двойных дисков с ЭДТА». Повторные изоляты, выделенные от одного пациента, в исследование не включали. Фенотип устойчивости изучен у 84 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2017 году. Оценка антибиотикорезистентности проводилась к 12 противомикробным препаратам из 5 групп по МУК 4.2. 1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (от 4.03.2004 г.). Результаты: распространенность *P. aeruginosa* в ГСЦ и ОЦ ККБ в целом составляет 17,4%, при этом в ОЦ распространенность в 2 раза выше, чем в ГСЦ, и составляет 20,4% и 11,5% соответственно. Все выделенные штаммы *P. aeruginosa* характеризуются MDR-фенотипом устойчивости, более 1/3 штаммов - PDR-фенотипом устойчивости. Процентцы MBL среди штаммов *P. aeruginosa* выявлены как в ГСЦ, так и ОЦ в 63,5% и в 67,1% соответственно. Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa* к антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам существенно превышает уровень 20%, что свидетельствует о необходимости исключения этих противомикробных препаратов из схем эмпирической терапии. Выводы: для разработки локальных протоколов лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, необходимо изучить уровень антибиотикорезистентности к полимиксину, фосфомицину и азтреонаму.

Ключевые слова: *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентность, металлобета락тамазы, множественная лекарственная устойчивость.

## ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN THE BURNER AND PURULENT-SEPTIC CENTERS OF KRASNOYARSK

Bochanova E.N.<sup>1</sup>, Buchko E.O.<sup>1</sup>, Golovina N.I.<sup>2</sup>, Kopytko L.N.<sup>2</sup>, Kurtz E.M.<sup>2</sup>, Orlova K.E.<sup>1</sup>, Sarmatova N.I.<sup>2</sup>, Torgunakova M.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voyno-Yasenezkiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: bochanova@list.ru;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk

The objective is to study the prevalence, antibiotic resistance level and incidences of MBL-producing *P.aeruginosa* strains in the burn center (BC) and in the purulent-septic center (PSC) of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital (KRCH) in the period from 2012 to 2017. Materials and methods: 8055 positive results of microbiological tests of wound discharge obtained in the burn and septic center of the KRCH for the period from 2012 to 2017. MBL products were studied in 613 strains of *P.aeruginosa* using the phenotypic method of "double disks with EDTA". Repeated isolates isolated from the same patient were not included in the study. The resistance phenotype was studied in 84 *P.aeruginosa* strains isolated in 2017. The evaluation of antibiotic resistance was carried out to 12 antimicrobials from 5 groups according to MUK 4.2. 1890-04 "Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs" (from 4.03.2004). Results: The prevalence of *P.aeruginosa* in the PSC and the BC of KRCH as a whole is 17.4%, while in the BC the prevalence is 2 times higher than in the PSC and was 20.4% and 11.5% respectively. All strains of *P.aeruginosa* are characterized by the MDR-resistance phenotype, more than 1/3 of the strains are characterized by the PDR-resistance phenotype. The MBL producers among *P.aeruginosa* strains were found in both PSC and BC in 63.5% and 67.1%, respectively. The antibiotic resistance of *P.aeruginosa* to antipseudomonas penicillins, cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones significantly exceeds the level of 20%, which indicates the need to exclude these antimicrobials from empirical therapy. Conclusions: For developing the local protocols for the treatment of infections caused by *P. aeruginosa* it is necessary to study the level of

## **antibiotic resistance to polymyxin, fosfomycin and aztreonam.**

Keywords: *P.aeruginosa*, antibiotic resistance, metalbetalactamase, multidrug resistance.

*Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) относится к одному из самых распространенных возбудителей внутрибольничных инфекций, которые создают серьезные проблемы в медицинской практике, и в первую очередь в отделениях реанимации и интенсивной терапии [1].

Высокая метаболическая активность, а также генетическая пластичность позволяют *P. aeruginosa* занимать большое количество экологических ниш. В больницах выявляются множество экологических резервуаров *P. aeruginosa*, включая аэрозоли, питьевую воду, смесители/краны, раковины и душевые стоки, респираторное оборудование, увлажнители, эндоскопы, бассейны для гидротерапии, а также бассейны для купания [2]. Проблема дополнительно усугубляется тем, что возбудитель обладает «чувством кворума» и способен к образованию биопленки, которая переносит различные стрессовые факторы, включая антибиотики [3].

Для определения различных уровней устойчивости к антибиотикам (антибиотикорезистентности) используются международные согласительные критерии: мультирезистентность (MDR – multidrug resistance) – резистентность по меньшей мере к одному антибиотику в трех и более категориях антимикробных препаратов, экстремальная резистентность (XDR – extensively drug resistance) – нечувствительность по меньшей мере к одному антибиотику во всех категориях антимикробных препаратов, за исключением 1-2 категорий, панрезистентность (PDR – pandrug resistance) – нечувствительность ко всем антибиотикам во всех категориях антимикробных препаратов (12 категорий) [4].

Распространенность MDR *P. aeruginosa* за последнее десятилетие увеличилась на 30% в странах Восточной Европы [5]. По данным European Centre for Disease Prevention and Control на 2014 г., MDR–устойчивость характерна для 14,9% изолятов *P. aeruginosa*, 5,5% устойчивы ко всем пяти группам антибиотиков, которые находятся под регулярным наблюдением EARS-Net (ингибитор–защищенные антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам), фторхинолоны (левофлоксацин), антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим), аминогликозиды (амикацин, гентамицин) и карбапенемы (имипенем, меропенем)), а 2,0% изолятов *P. aeruginosa* устойчивы к полимиксинам [6].

В России сведения об уровне антибиотикорезистентности госпитальных штаммов *P. aeruginosa* получены в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 2013-2014 гг. Доля изолятов *P. aeruginosa* среди всех бактериальных возбудителей составила 19,6%. Нечувствительность к антисинегнойным цефалоспорином III и IV поколения –

цефепиму и цефтазидиму проявляли 51,9% и 55,9% изолятов, к ингибитор–защищенным антисинегнойным пенициллинам (пиперациллину-тазобактаму) – 57,9%, к карбапенемам: имипенему и меропенему – 65,7% и 59,7% изолятов соответственно. У 21,3% изолятов выявлена продукция металло-β-лактамаз. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам: ципрофлоксацину (61,1%) и левофлоксацину (62,84%), и аминогликозидам: гентамицину (57,7%), амикацину (50,5%) и тобрамицину (46,4%) [7]. Фенотипом множественной резистентности (MDR–устойчивости) обладали 83,2% изолята, фенотипом экстремальной резистентности (XDR–устойчивости) – 51,4% изолята, включая подавляющее большинство продуцентов MBL. XDR-изоляты, как правило, сохраняли чувствительность только к полимиксинам и фосфомицину [8].

Поскольку в настоящее время наиболее эффективными антибиотиками в отношении *P. aeruginosa* считаются карбапенемы, то приоритетным является изучение механизмов устойчивости именно к ним [7]. Формирование резистентности к карбапенемам может быть связано с различными механизмами, но наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция *P. aeruginosa* приобретенных металло-β-лактамаз (МБЛ) [4]. МБЛ являются металлосодержащими гидролазами, содержащими в активном центре атом цинка, что делает их недоступными действию ингибиторов сериновых β-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). МБЛ гидролизуют не только карбапенемы, но и все другие β-лактамные антибиотики за исключением монобактамов (азтреонам). Опасность ферментов данного класса обусловлена их высокой каталитической активностью и способностью к быстрому горизонтальному распространению в бактериальных популяциях [9]. Таким образом, продукция МБЛ делает *P. aeruginosa* крайне устойчивым бактериальным возбудителем.

Чрезвычайная устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам делает ее ключевым возбудителем множества оппортунистических нозокомиальных инфекций. *P. aeruginosa* является одной из наиболее распространенных бактерий, вызывающих вентилятор-ассоциированную пневмонию, относительная смертность при этом колеблется от 13,5% [10] до 44,4% [11]. *P. aeruginosa* является одним из основных патогенов, которые инфицируют пациентов с кистозным фиброзом, причем респираторная инфекция *P. aeruginosa* при кистозном фиброзе является основным предиктором смертности пациентов [12]. Инфекция *P. aeruginosa* остается распространенным угрожающим жизни осложнением после трансплантации органов (общая смертность среди реципиентов внутренних органов с инфекциями *P. aeruginosa* варьирует от 28% до 47%) [13].

Таким образом, повышение уровня множественной резистентности (MDR) *P. aeruginosa* у госпитализированных пациентов представляет собой серьезную угрозу для

общественного здравоохранения. Инфекция *P. aeruginosa* тесно связана с высокой летальностью среди пациентов, длительной госпитализацией, множественными заболеваниями различных органов и систем, повышенной стоимостью лечения из-за ограниченного количества антимикробных терапевтических вариантов для инфицированных пациентов.

Цель работы: изучить распространенность, уровень антибиотикорезистентности и частоту встречаемости МБЛ-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa* в ожоговом (ОЦ) и гнойно-септическом центре (ГСЦ) Краевой клинической больницы (ККБ) г. Красноярска за период с 2012 по 2017 г.

**Материалы и методы исследования.** 8055 положительных результатов микробиологических исследований раневого отделяемого, полученных в ожоговом и гнойно-септическом центре ККБ за период с 2012 по 2017 г. Продукция МБЛ изучена у 613 штаммов *P. aeruginosa* с помощью фенотипического метода «двойных дисков с ЭДТА». Повторные изоляты, выделенные от одного пациента, в исследование не включали. Фенотип устойчивости изучен у 84 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2017 году. Оценка антибиотикорезистентности проводилась к 12 противомикробным препаратам из 5 групп (аминогликозиды амикацин, гентамицин, нетилмицин; ингибитор-защищенные антисинегнойные пенициллины пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат; цефалоспорины цефепим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам; карбапенемы имипенем, меропенем; фторхинолоны ципрофлоксацин) по МУК 4.2. 1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (от 4.03.2004 г.).

**Результаты исследования и их обсуждение.** За 2012–2017 гг. в отделениях ОЦ и ГСЦ выделено 1405 штаммов *P. aeruginosa*, что составляет 17,4%. Наибольшая распространенность *P. aeruginosa* (около 20%) отмечается в ОЦ, в ГСЦ - в два раза ниже (рисунок 1).

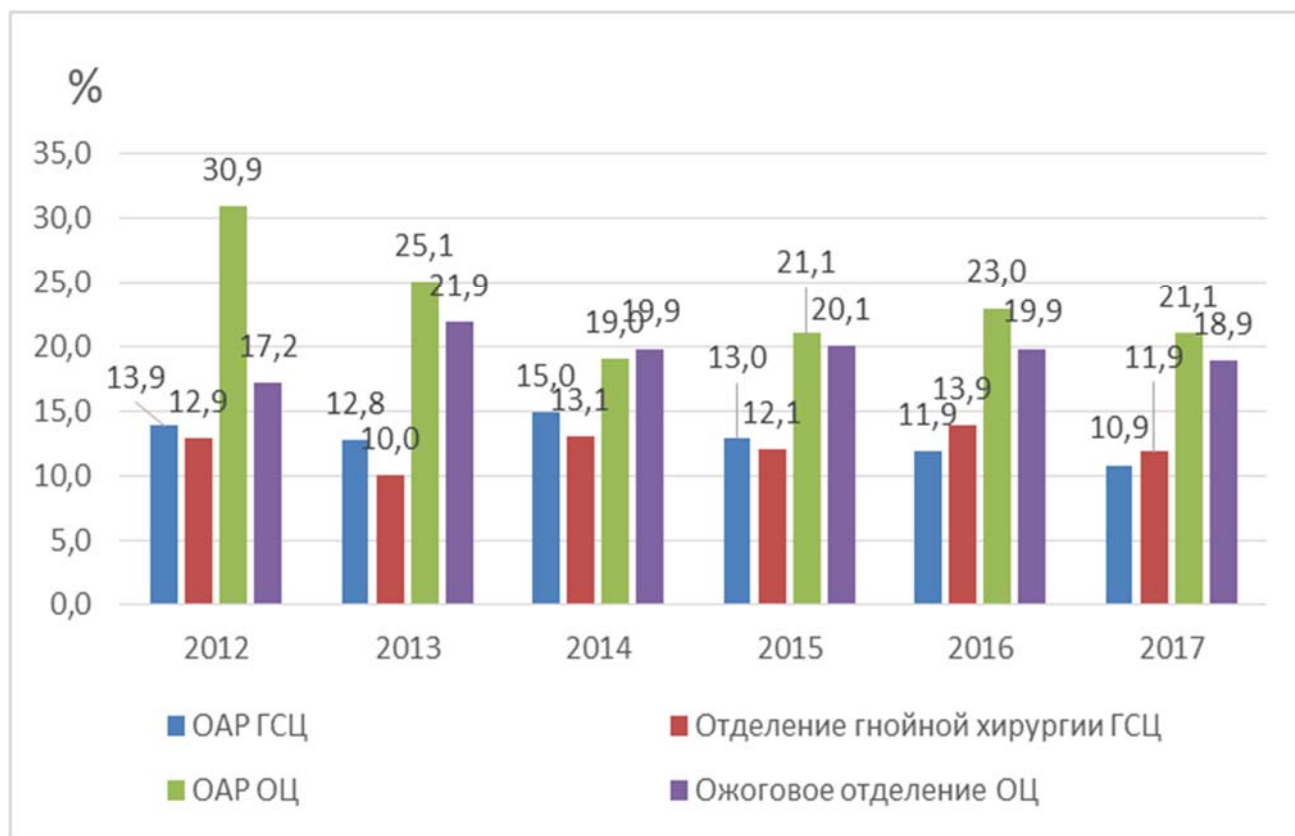


Рис. 1. Распространенность *P. aeruginosa* в ОЦ и ГСЦ ККБ за 2012–2017 гг.

Выделенные штаммы *P. aeruginosa* характеризуются высоким уровнем антибиотикорезистентности, который превышает 20% и определяет возможность проведения эмпирической антибактериальной терапии [14]. Антибиотикорезистентность к аминогликозидам (амикацин, гентамицин, нетилмицин) выше 50% зарегистрирована в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) гнойно-септического центра (ГСЦ) и ОАР ожогового центра (ОЦ), ожоговом отделении (ОО) ОЦ. При этом в ОАР ГСЦ за период 2012–2017 гг. отмечается рост антибиотикорезистентности к амикацину с 46,9% до 51,6%, к гентамицину - с 43,8% до 60,0%, к нетилмицину - с 19,4% до 69,2%. В ОАР ОЦ отмечается рост антибиотикорезистентности к амикацину с 52,5% до 62,4%, к гентамицину - с 56,0% до 62,6%, к нетилмицину - с 50,6% до 64,5% за период 2012–2017 гг. В ОО ОЦ за период 2012–2017 гг. отмечается рост антибиотикорезистентности к амикацину с 36,6% до 50,0%, к гентамицину - с 52,5% до 61,1%, к нетилмицину - с 39,4% до 55,0%. В отделении гнойной хирургии (ГХ) ГСЦ антибиотикорезистентность к амикацину и гентамицину находится на уровне 44–50%, при этом за период 2012–2017 гг. отмечается рост антибиотикорезистентности к амикацину с 43,2% до 44,7%, антибиотикорезистентность к нетилмицину составляет 25% только в 2017 г. В целом за анализируемый период уровень антибиотикорезистентности к аминогликозидам вырос. Антибиотикорезистентность к антисинегнойным ингибитор–защищенным пенициллинам, таким как

пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат, находится на уровне выше 50% в каждом отделении ГСЦ и ОЦ ККБ. За период 2012–2017 гг. в ОАР ГСЦ отмечается рост антибиотикорезистентности к пиперациллину/тазобактаму с 38,7% до 53,8%, в ГХ ГСЦ - с 31,6% до 56,3%, в ОАР ОЦ – с 48,1% до 55,6%, в ОО ОЦ – с 40,5% до 54,2%. В целом за анализируемый период уровень устойчивости к ингибитор–защищенным пенициллинам вырос. Антибиотикорезистентность к антисинегнойным цефалоспорином III и IV поколений, таким как цефепим, цефтазидим и цефоперазон, превышает 50% во всех анализируемых отделениях. За период 2012–2017 гг. в ОАР ГСЦ отмечается рост антибиотикорезистентности к цефепиму с 54,8% до 65,5%, к цефтазидиму - с 41,7% до 51,9%, уровень устойчивости к цефоперазону 50,0% только в 2017 г. (за период 2012–2015 гг. отмечался рост антибиотикорезистентности к цефоперазону с 69,0 до 93,3%), в ГХ ГСЦ отмечается рост антибиотикорезистентности к цефепиму с 56,4% до 65,8%, к цефтазидиму - с 33,3% до 58,8%, уровень устойчивости к цефоперазону 60,0% только в 2017 г. (за период 2012–2015 гг. отмечался рост антибиотикорезистентности к цефоперазону с 63,2% до 78,7%), в ОАР ОЦ отмечается рост устойчивости к цефтазидиму с 60,6% до 67,0%, в ОО ОЦ отмечается рост устойчивости к цефтазидиму с 43,2% до 56,8%, к цефоперазону - с 57,1% до 58,1%. В целом за анализируемый период уровень устойчивости к антисинегнойным цефалоспорином III и IV поколений вырос. Антибиотикорезистентность к ингибитор–защищенным цефалоспорином, таким как цефоперазон/сульбактам, несколько ниже и составила в 2017 г. 33% и 38% в ОАР и ГХ ГСЦ соответственно и 41,7% и 43,2% в ОАР и ОО ОЦ. Уровень антибиотикорезистентности к карбапенемам, таким как имипенем и меропенем, характеризуется одинаково высоким уровнем антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* 55–60% во всех отделениях ГСЦ и ОЦ ККБ. За период 2012–2017 гг. в ОАР ГСЦ уровень антибиотикорезистентности к меропенему увеличился с 56,7% до 63,3%, в ГХ ГСЦ увеличился уровень устойчивости к меропенему с 48,6% до 55,6% и к имипенему с 57,9% до 66,7%, в ОО ОЦ увеличился уровень устойчивости к имипенему с 51,2% до 55,9%. В целом за анализируемый период уровень устойчивости к карбопенемам вырос. Устойчивость к фторхинолонам, таким как цiproфлоксацин, в ГСЦ и ОЦ варьирует от 58% до 68%, что исключает его применение в качестве эмпирической антисинегнойной терапии во всех отделениях ГСЦ и ОЦ ККБ.

Фенотипом MDR-устойчивости (устойчивость не менее чем к 3 антимикробным препаратам из перечисленных: пиперациллин + тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны, аминогликозиды и карбапенемы) обладали все 100% штаммов *P. aeruginosa*. Фенотипом PDR-устойчивости (устойчивость одновременно ко всем перечисленным препаратам: пиперациллин + тазобактам, фторхинолоны, цефтазидим, аминогликозиды и карбапенемы)

обладали 32,1% штаммов. Продукция MBL выявлена у 404 из 613 (65,9%) штаммов *P. aeruginosa*, в ГСЦ продуценты MBL составили 63,5%, в ОЦ 67,1% (таблица).

Доля продуцентов MBL среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ГСЦ и ОЦ ККБ в 2012–2017 гг.

Отделение	годы	Всего изучено на наличие MBL	МБЛ +		Отделение	годы	Всего изучено на наличие MBL	МБЛ +	
			аб.ч.	%				аб.ч.	%
ГХ ГСЦ	2012	3	1	33,3	ОО ОЦ	2012	18	6	33,3
	2013	22	14	63,6		2013	42	25	59,5
	2014	28	16	57,1		2014	40	27	67,5
	2015	22	15	68,2		2015	31	23	74,2
	2016	7	4	57,1		2016	1	1	100,0
	2017	21	15	71,4		2017	28	15	53,6
ОАР ГСЦ	2012	4	1	25,0	ОАР ОЦ	2012	13	5	38,5
	2013	18	14	77,8		2013	64	53	82,8
	2014	26	17	65,4		2014	55	38	69,1
	2015	12	11	91,7		2015	43	32	74,4
	2016	4	2	50,0		2016	11	9	81,8
	2017	30	15	50,0		2017	70	45	64,3
<b>всего</b>		197	125	63,5	<b>всего</b>		416	279	67,1

При этом доля продуцентов MBL среди штаммов *P. aeruginosa* за 2012–2017 гг. увеличилась в ГХ ГСЦ с 33,3% до 71,4%, в ОАР ГСЦ – с 25,0% до 50,0%, в ОО ОЦ – с 33,3% до 53,6%, в ОАР ОЦ – с 38,5% до 64,3%.

За анализируемый период доля продуцентов MBL среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ГСЦ и ОЦ ККБ, увеличилась практически в два раза: с 34,2% в 2012 году до 60,4% в 2017 году (рисунок 2).

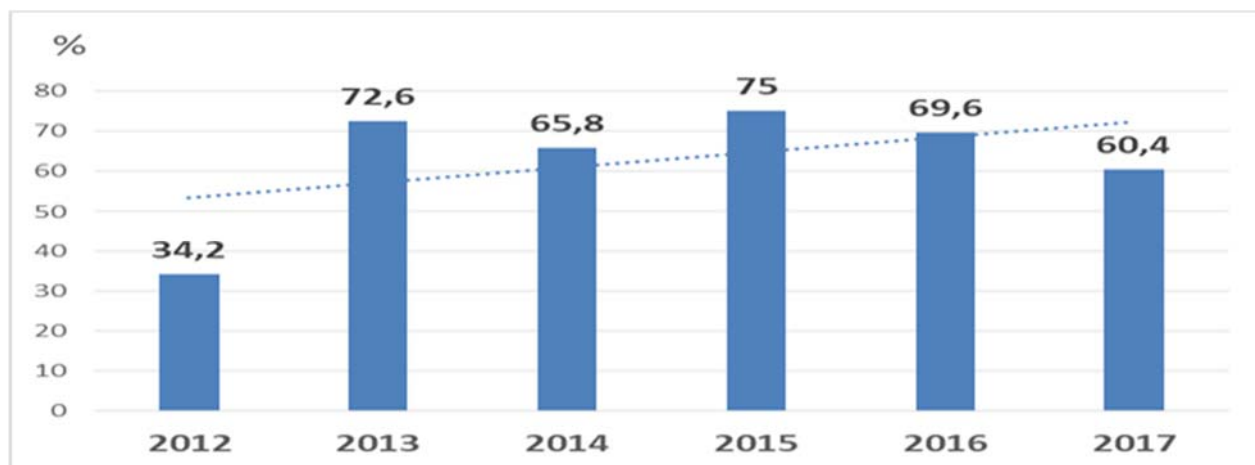


Рис. 2. Доля продуцентов MBL среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ГСЦ и ОЦ ККБ в 2012–2017 гг.

### Выводы

Распространенность *P. aeruginosa* в ГСЦ и ОЦ ККБ в целом составляет 17,4%, при этом в ОЦ распространенность в 2 раза выше, чем в ГСЦ, и составляет 20,4% и 11,5% соответственно.

Все выделенные штаммы *P. aeruginosa* характеризуются MDR-фенотипом устойчивости, более 1/3 штаммов – PDR-фенотипом устойчивости. Продуценты MBL среди штаммов *P. aeruginosa* выявлены как в ГСЦ, так и ОЦ в 63,5% и 67,1% случаев соответственно.

Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa* к антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам и фторхинолонам существенно превышает уровень 20%, что свидетельствует о необходимости исключения этих противомикробных препаратов из схем эмпирической терапии.

Для разработки локальных протоколов лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, необходимо изучить уровень антибиотикорезистентности к полимиксину, фосфомицину и азтреонаму.

### Список литературы

1. Подсвинова И.А., Батурин В.А., Алиева Е.В. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. № 3. С.77-79.
2. Bédard E., Prévost M., Déziel E. Pseudomonas aeruginosa in premise plumbing of large buildings. Microbiologyopen. 2016. vol. 5. no. 6. P. 937–956.



3. Le J., Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein & Cell*. 2015. vol. 6. no. 1. P. 26–41.
4. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. no. 18. P. 268-281.
5. Ruiz-Garbajosa P., Cantón R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Update in Bacteriology*. 2017. no. 1. P. 8-12.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>. (дата обращения: 08.02.2019).
7. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 // *Клиническая микробиология и химиотерапия*. 2017. № 1. С. 37-41.
8. Hong D.J., Bae I.K., Jang I.H., Jeong S.H., Kang H.K., Lee K. Epidemiology and Characteristics of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Chemother.* 2015. vol. 47. no. 2. P. 81–97.
9. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., D'souza J.W., Tapalski D.V., Azizov I.S., Sukhorukova M.V., Pavlukov R.A., Kozlov R.S., Toleman M.A., Walsh T.R. 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. no. 13. P. 867–876.
10. Ramírez-Estrada S., Borgatta B., Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. *Infect Drug Resist.* 2016. no. 9. P. 7–18.
11. Inchai J., Pothirat C., Liwsrisakun C., Deesomchok A., Kositsakulchai W., Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis*. 2015. vol. 68. no. 3. P. 181-186.
12. Lund-Palau H., Turnbull A.R., Bush A., Bardin E., Cameron L., Soren O., Wierre-Gore N.,

Alton E. W. F. W., Bundy J.G., Connett G., Faust S.N., Filloux A., Freemont P., Jones A., Khoo V., Morales S., Murphy R., Pabary R., Simbo A., Schelenz S., Takats Z., Webb J., Williams H.D., Davies J.C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2016. vol. 10. no. 6. P. 685-697.

13. Luo A., Zhong Z., Wan Q., Ye Q. The Distribution and Resistance of Pathogens Among Solid Organ Transplant Recipients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Med Sci Monit*. 2016. vol. 22. P. 1124–1130.

14. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М., 2017. 131 с.