

Pseudomonas aeruginosa в структуре микрофлоры, выделенной от пациентов, находящихся на стационарном лечении

Лямин А.В., Петровская Е.В., Кецо Ю.Л., Неняйкин С.С., Исмагуллин Д.Д., Никифорова Ф.И., Кондратенко О.В., Козлов А.В., Жестков А.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Контактный адрес:
Артем Викторович Лямин
Эл. почта: avlyamin@rambler.ru

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, инфекционный контроль.

Цель. Изучение распространенности и антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* в структуре микрофлоры, выделенной от пациентов, находящихся на стационарном лечении с оценкой влияния внедрения системы микробиологического мониторинга и мероприятий стратегии контроля антимикробной терапии.

Материалы и методы. В 2013 г. проведена первичная оценка этиологии и антибиотикорезистентности при инфекциях у пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар. В 2014 г. в данном стационаре внедрена система микробиологического мониторинга и мероприятия стратегии контроля антимикробной терапии. Проведена оценка частоты выделения и распространенности резистентных штаммов *P. aeruginosa* за период с 2013 по 2017 гг.

Результаты. Всего был выделен и идентифицирован 461 штамм *P. aeruginosa*. Частота выделения *P. aeruginosa* из клинического материала в 2013-2017 гг. составила 4,8%, 2,9%, 2,8%, 2,4% и 3,5%, соответственно. Частота устойчивости к антимикробным препаратам в 2013 г. и 2017 г. составила: цефтазидим – 67,7% и 28,7%, пиперациллин/тазобактам – 58,1% и 55,2%, меропенем – 41,9% и 39,8%, имипенем – 58,1% и 33,1%, гентамицин – 67,7% и 44,2%, ципрофлоксацин – 67,7% и 49,2%. Доля продуцирующих карбапенемазы штаммов за период с 2013 г. по 2017 г. снизилась с 48,4% до 13,3% в целом по стационару и с 68,4% до 29,2% в ОРИТ.

Выводы. Внедрение системы микробиологического мониторинга и мероприятий стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре позволило снизить частоту выделения *P. aeruginosa* из клинического материала и частоту устойчивости данного возбудителя к антимикробным препаратам.

Pseudomonas aeruginosa in the etiology of infections in hospitalized patients

Lyamin A.V., Petrovskaya E.V., Ketsko Yu.L., Nenyaykin S.S., Ismatullin D.D., Nikiforova F.I., Kondratenko O.V., Kozlov A.V., Zhestkov A.V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Contacts:
Artem V. Lyamin
E-mail: avlyamin@rambler.ru

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance, infection control.

Objective. To study the etiological role and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in one tertiary care hospital with analysis of the influence of antimicrobial stewardship implementation.

Materials and methods. In 2013 primary microbiological evaluation was performed. In 2014 antimicrobial stewardship program was implemented. The impact of the introduction of microbiological monitoring system and antimicrobial stewardship program was evaluated.

Results. In total, 461 *P. aeruginosa* strains were isolated during the study period. Rates of *P. aeruginosa* isolation from clinical samples during 2013-2017 were: 4.8%, 2.9%, 2.8%, 2.4% and 3.5%, respectively. Rates of antimicrobial resistance in 2013 and 2017 were: ceftazidime – 67.7% and 28.7%, piperacillin/tazobactam – 58.1% and 55.2%, meropenem – 41.9% and 39.8%, imipenem – 58.1% and 33.1%, gentamicin – 67.7% and 44.2%, ciprofloxacin – 67.7% and 49.2%. Carbapenemase production rates decreased during 2013-2017 from 48.4% to 13.3% overall in the hospital and from 68.4% to 29.2% in the ICU.

Conclusions. Implementation of the infection control and antimicrobial stewardship led to decrease of the number of infections caused by *P. aeruginosa* in our tertiary care hospital with concomitant decrease of antimicrobial resistance rates in *P. aeruginosa* isolates.

Введение

Микробиота пациентов, находящихся на стационарном лечении, а также амбулаторных пациентов, значительно отличается как по качественному составу, так и по особенностям антибиотикорезистентности. Проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, остается актуальной, несмотря на достигнутые успехи по контролю за ее распространением. Внедрение современных методов диагностики, идентификации микроорганизмов, определения антибиотикорезистентности ставит новые цели перед врачами бактериологами, клиническими фармакологами, эпидемиологами и клиницистами.

Преобладающими по значимости среди микрофлоры внутрибольничной среды являются представители известной группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), в отношении которых ведутся наиболее значимые исследования как в Российской Федерации, так и в других странах [1, 2]. Интерес к данным микроорганизмам с одной стороны обусловлен их широким распространением в стационарах, с другой стороны – наличием у них различных механизмов антибиотикорезистентности, что значительно затрудняет проведение рациональной антибактериальной терапии. Возможно не превалирующими по частоте выделения, но безусловными лидерами по уникальным механизмам антибиотикорезистентности, являются представители неферментирующих грамотрицательных бактерий, в частности, *Pseudomonas aeruginosa* – классический внутрибольничный микроорганизм со значительным патогенным потенциалом и широким спектром механизмов устойчивости к антимикробным препаратам [3, 4].

В качестве возбудителя внутрибольничных инфекций синегнойная палочка была описана еще в начале прошлого столетия, и, несмотря на то, что она на настоящий момент не является абсолютно превалирующим патогеном среди пациентов с гнойно-септическими заболеваниями, ее место в стационарах всего мира остается достаточно прочным. Естественная среда обитания *P. aeruginosa* и сложно устроенный генетический аппарат позволяет этому микроорганизму быстро адаптироваться в агрессивно меняющихся условиях внутрибольничной среды: формировать резистентность к дезинфектантам и антибиотикам, образовывать биопленки на поверхностях высокотехнологичного оборудования, вызывать различные по локализации патологические процессы, которые достаточно часто могут стать основной причиной летального исхода [5].

По данным исследований «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. доля *P. aeruginosa* среди бактериальных возбудителей внутрибольничных инфекций составляла 19%. В более ранних исследованиях, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) Смоленского государственного медицинского университета, доля *P. aeruginosa* была несколько выше и составляла в среднем 20-26% [1].

Лабораторная диагностика инфекционных осложнений, вызванных *P. aeruginosa*, обычно не вызывает затруднений. Несмотря на то, что для штаммов *P. aeruginosa* характерен выраженный полиморфизм на

основании культуральных свойств (выделяют более 5 морфотипов колоний), среди возбудителей внутрибольничных инфекций наиболее часто выделяют классические пигментообразующие формы и мукоидные штаммы.

Определение чувствительности имеет ряд особенностей, которые обязательно должны учитываться при проведении микробиологического исследования. Особенно это касается выбора нагрузки антибиотиков в диске при определении чувствительности диско-диффузионным методом. Также при определении антибиотикорезистентности у *P. aeruginosa* следует учитывать особенности чувствительности выделенных штаммов к колистину – рекомендовано использование только метода микроразведений в бульоне. Существует ряд особенностей определения чувствительности к антимикробным препаратам для мукоидных штаммов *P. aeruginosa*. При использовании тест-систем для автоматического считывания результатов, мукоидные штаммы могут быть ошибочно определены как чувствительные из-за недостаточного накопления бактериальной массы за время, рекомендованное для инкубации тест-систем. Также возможно неправильное определение резистентности у мукоидных штаммов *P. aeruginosa* из-за присутствия большого количества экзополисахарида альгината, продуцируемого такими изолятами. Наличие альгината приводит к помутнению лунок с тестируемым препаратом в автоматических анализаторах [6]. В связи с этим, для мукоидных штаммов *P. aeruginosa* рекомендуемыми методами определения чувствительности являются диско-диффузионный и градиентный (E-тесты) методы определения минимальной подавляющей концентрации [7, 8].

Немаловажным является определение наиболее важных механизмов резистентности у *P. aeruginosa*. Дополнительные тесты необходимые для выявления ферментов, инактивирующих антибиотики, проводятся, в первую очередь для выявления карбапенемаз. Наиболее точными для определения карбапенемаз являются молекулярно-генетические методы, однако они ограничены для использования в большинстве микробиологических лабораторий. В связи с этим наиболее доступными в рутинной микробиологической практике являются фенотипические подходы [9-11].

Внедрение в лечебно-профилактических учреждениях мер контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, является лишь частью стратегии по снижению распространенности поли-экстремально- и панрезистентных штаммов микроорганизмов в стационарах. Необходимыми условиями по сдерживанию распространения таких патогенов является комплекс мероприятий, который включает в себя не только инфекционный контроль, регламентированный санитарными правилами и нормами, но и наличие полноценно функционирующих в стационаре отдела клинической фармакологии, современной микробиологической лаборатории, отдела госпитальных эпидемиологов, группы по контролю над нозокомиальными инфекциями и антибиотикорезистентностью, а также разработку документов по рационализации использования антимикробных препаратов.

Целью нашего исследования являлась оценка антибиотикорезистентности и распространенности *P. aeruginosa* в структуре микрофлоры, выделенной от пациентов, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре в период с 2013 по 2017 гг.

Материалы и методы

Всего был выделен и идентифицирован 461 штамм *P. aeruginosa*. У всех изолятов проводили определение чувствительности к антимикробным препаратам с использованием диско-диффузионного метода в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия-2015-02. Чувствительность штаммов, выделенных в 2013-2014 гг., на тот момент определялась в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» и, в связи с тем, что данные за этот период были доступны только в качественном виде, интерпретация по более современным критериям была невозможна. У всех изолятов определяли фенотипические признаки продукции металло-β-лактамаз методом двойных дисков с ЭДТА и дисками с меропенемом, имипенемом и цефтазидимом.

В работе были проанализированы динамика распространенности высева *P. aeruginosa* в клиническом материале, динамика изменения чувствительности к антимикробным препаратам, распространенность штаммов *P. aeruginosa* в зависимости от клинического материала, структура ассоциаций микроорганизмов, с которыми наиболее часто выделяется *P. aeruginosa*.

Внедрение основных принципов, направленных на сдерживание распространения полирезистентных штаммов в нашем стационаре, – комплексная задача, реализация которой стала возможна после открытия микробиологического отдела в 2013 г. Анализ совместной работы отделов клинической фармакологии, микробиологии, инфекционной безопасности и клинических отделений проводился за пятилетний период на примере распространенности и антибиотикорезистентности *P. aeruginosa*, выделенной из клинического материала у госпитализированных пациентов на примере отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Результаты

При анализе доли высевов *P. aeruginosa* среди всего клинического материала в стационаре следует отметить практически двукратное снижение доли этого микроорганизма в период с 2013 по 2016 гг. В 2017 г. отмечался некоторый рост с учетом значительного увеличения общего количества клинических образцов, направленных в лабораторию для микробиологического исследования. За весь исследуемый период из 5173 образцов клинического материала (включая образцы, из которых значимых микроорганизмов выделено не было) *P. aeruginosa* была выделена в 181 случае, что составило 3,5% (Рисунок 1).

Наибольшее число штаммов *P. aeruginosa* было выделено из материала, полученного из нижних дыхательных

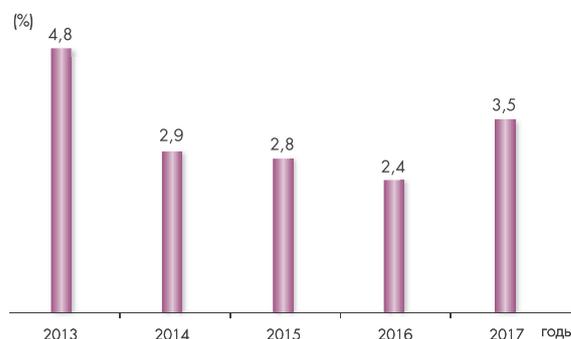


Рисунок 1. Частота выделения *P. aeruginosa* среди всего клинического материала в стационаре

путей (мокрота и бронхоальвеолярный лаваж) – 64,5% и 34,3% от всех изолятов данного возбудителя в 2013 г. и 2017 г., соответственно.

Анализ структуры сопутствующей микрофлоры, которая выделялась совместно с *P. aeruginosa*, продемонстрировал следующие результаты. В период с 2013 по 2015 гг. *P. aeruginosa* преимущественно выделялась в монокультуре. Доля таких высевов составила 51,6-55,0%. В 2016 и 2017 гг. этот показатель снизился и составил около 30%. Превалирующими микроорганизмами в ассоциациях с *P. aeruginosa* в 2013 г. были бактерии рода *Acinetobacter* и *Enterococcus*, а в 2014 г. – *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter* spp. и представители энтеробактерий: *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. В 2015 г. *Acinetobacter* spp. перестал быть преобладающим в ассоциациях с *P. aeruginosa*, лидирующее положение заняли грамположительные микроорганизмы – представители родов *Staphylococcus* и *Enterococcus*. В 2016 и 2017 гг. наиболее часто в ассоциации с *P. aeruginosa* выделялись энтеробактерии – *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.

Обязательным компонентом оценки распространенности *P. aeruginosa* среди госпитализированных пациентов, является анализ ее резистентности к основным антибактериальным препаратам, поскольку проводимые мероприятия инфекционного контроля направлены не только на снижение частоты нозокомиальных инфекций у пациентов, но и на уменьшение числа поли- и панрезистентных штаммов.

После получения результатов микробиологического мониторинга в 2013 г. совместно с отделом клинической фармакологии был пересмотрен перечень препаратов для эмпирической терапии синегнойной инфекции в некоторых отделениях. Вместе с госпитальными эпидемиологами была разработана программа по снижению распространенности резистентных штаммов микроорганизмов в стационаре. Данный комплекс мероприятий позволил получить следующие результаты.

Доля чувствительных к цефтазидиму штаммов *P. aeruginosa* увеличилась с 32,3% в 2013 г. до 71,3% в 2017 г. (Рисунок 2).

Динамика резистентности штаммов *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму и меропенему не имела значительных изменений (Рисунки 3 и 4).

При анализе чувствительности к имипенему был отмечен рост числа чувствительных штаммов с 41,9% в

2013 г. до 66,9% в 2017 г., но при этом следует отметить отсутствие значительной динамики в период с 2014 по 2017 гг. (Рисунок 5).

Сопоставимые данные были получены по динамике распространенности штаммов *P. aeruginosa*, чувстви-

тельных к гентамицину и ципрофлоксацину. Наиболее значительные изменения имели место в период с 2013 по 2014 гг. (Рисунки 6 и 7).

Полученные результаты демонстрируют, что без полноценного участия клинических фармакологов

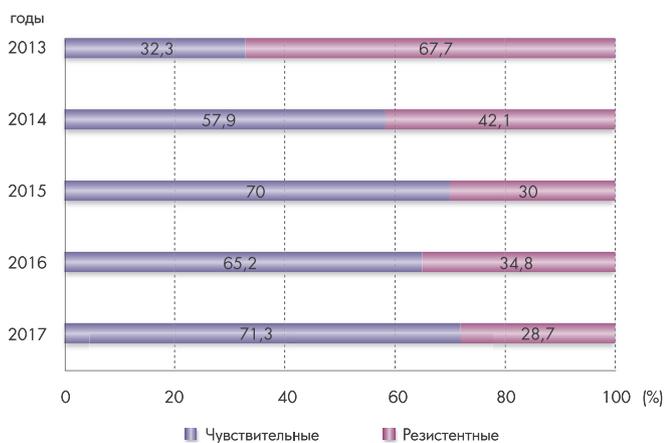


Рисунок 2. Доля чувствительных и резистентных к цефтазидиму штаммов *P. aeruginosa* (%)

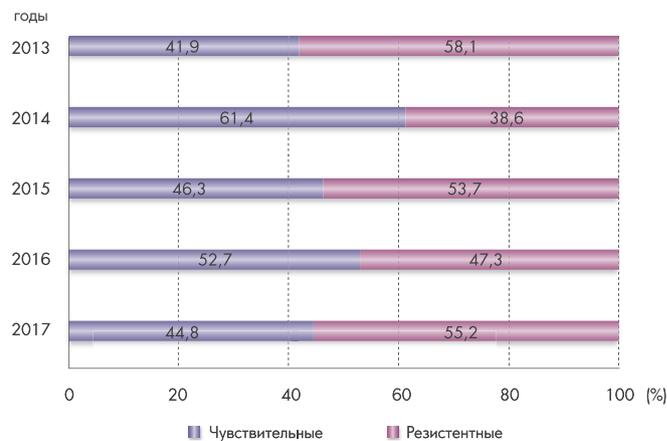


Рисунок 3. Доля чувствительных и резистентных к пиперациллину/тазобактаму штаммов *P. aeruginosa* (%)

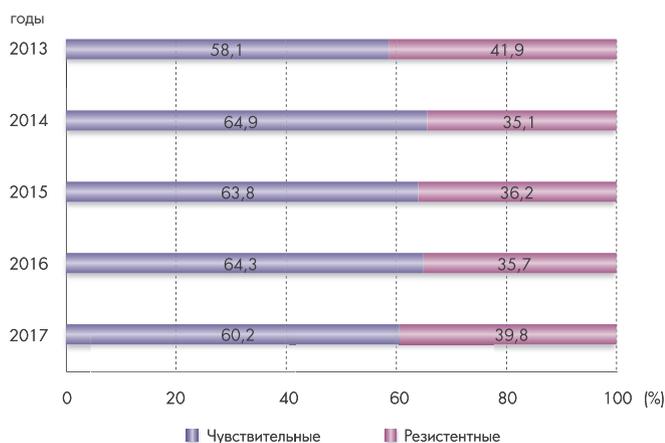


Рисунок 4. Доля чувствительных и резистентных к меропенему штаммов *P. aeruginosa* (%)

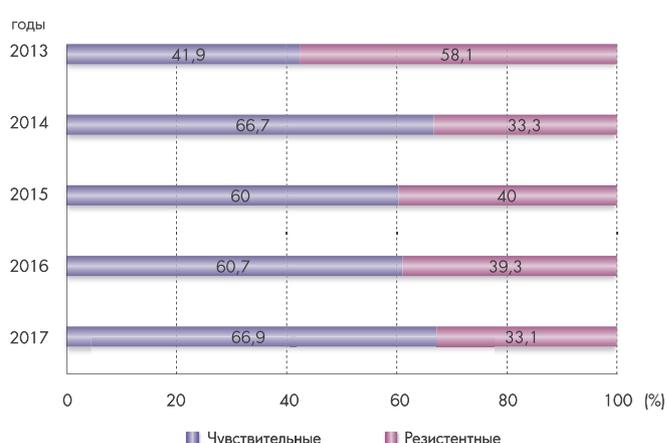


Рисунок 5. Доля чувствительных и резистентных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* (%)

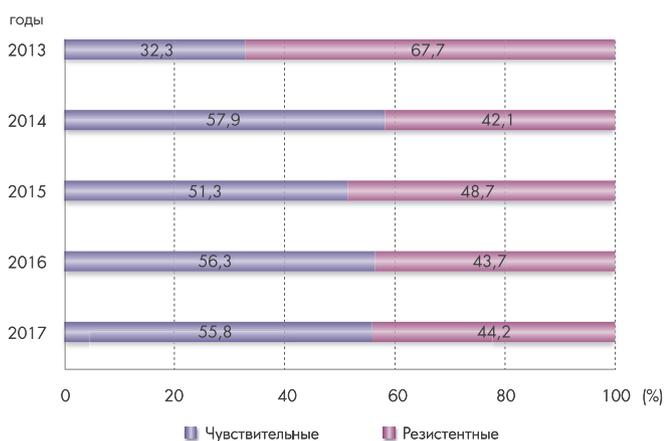


Рисунок 6. Доля чувствительных и резистентных к гентамицину штаммов *P. aeruginosa* (%)

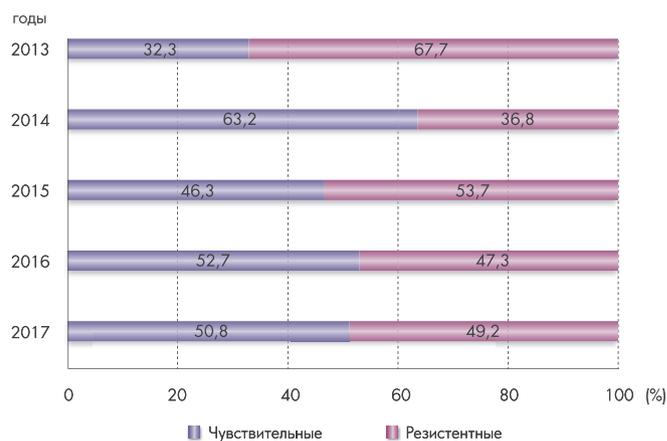


Рисунок 7. Доля чувствительных и резистентных к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* (%)



Рисунок 8. Доля продуцентов металло-бета-лактамаз среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов, госпитализированных в ОРИТ, и в целом в стационаре

(разработка больничного формуляра антимикробных средств, алгоритмов по диагностике и антимикробной терапии, протоколов антибиотикопрофилактики хирургических инфекций и др.) результаты работы по сдерживанию резистентности оказались недостаточными. В связи с этим нами было принято решение проанализировать динамику резистентности штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ, так как в нем удалось наиболее полно реализовать стратегию по сдерживанию полирезистентных штаммов с организацией системы контроля антимикробной терапии.

Наиболее показательными, на наш взгляд, были результаты в отношении цефтазидима, пиперациллина/тазобактама, имипенема и меропенема. Доля чувствительных штаммов *P. aeruginosa* к цефтазидиму увеличилась с 31,6% до 50,0%, к пиперациллину/тазобактаму с 25,0% до 72,9%. Также увеличилась доля чувствительных к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa*. При этом наиболее наглядные результаты были получены при сравнении результатов 2014 г. (когда была внедрена система контроля над резистентными штаммами) с данными 2017 г. Так, доля чувствительных к имипенему штаммов увеличилась с 25,0% до 50,0%, к меропенему – с 33,3% до 50,0%. Однако проводимые мероприятия практически не повлияли на распространенность устойчивости к цефепиму, гентамицину и ципрофлоксацину.

Для оценки влияния мероприятий по сдерживанию поли- и панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* отдельно была проанализирована частота высевов продуцентов карбапенемаз. Микробиологический мониторинг, проведенный в 2013 г., показал высокую частоту выделения таких штаммов как в ОРИТ, так и в стационаре в целом – 68,4% и 48,4% соответственно. Внедрение мероприятий в рамках стратегии контроля антимикробной терапии в ОРИТ позволило снизить долю таких штаммов до 29,2% в ОРИТ и до 13,3% в стационаре (Рисунок 8).

Заключение

В современных условиях микробиологическая лаборатория является важным элементом в сдерживании распространения поли- и панрезистентных штаммов.

Помимо своевременного проведения микробиологических исследований клинического материала, перед врачами-бактериологами стоит ряд принципиальных задач, выполнение которых необходимо в рамках реализации стратегии контроля антимикробной терапии. Появляется необходимость не только в рутинной микробиологической работе, но и активное участие врачей-бактериологов в формировании и работе групп по контролю над инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, составлении отчетов и микробиологических профилей отделений, включая дополнительную работу с выделенными культурами микроорганизмов, направленную на выявление особенностей механизмов антибиотикорезистентности.

P. aeruginosa остается достаточно распространенным микроорганизмом, который выделяют из различного клинического материала от пациентов, находящихся на стационарном лечении. Система инфекционного контроля является важным элементом, обеспечивающим сдерживание распространения этого патогена во внутрибольничной среде, однако с учетом эпидемиологических, патогенетических и биологических особенностей *P. aeruginosa* она будет недостаточно эффективной без проведения микробиологических исследований. В современном стационаре обязательным является не просто своевременное выделение и идентификация микроорганизмов из любого клинического материала, но и определение дополнительных характеристик, к которым можно отнести фенотипы антибиотикорезистентности.

Несмотря на то, что золотым стандартом в определении маркеров внутрибольничного распространения являются молекулярно-генетические методы, определение основных фенотипов резистентности позволяет вовремя и рационально проводить необходимые противоэпидемические мероприятия даже в тех лечебно-профилактических учреждениях, где нет возможности проводить генетические исследования у выделенных штаммов. Появление в стационаре пациента, поступившего с инфекционным процессом, вызванным полирезистентным микроорганизмом, может оказать серьезное влияние на эпидемическую обстановку. Именно по этой причине микробиологические лаборатории должны внедрять в свою рутинную работу методы выявления основных детерминант антибиотикорезистентности, в особенности карбапенемаз.

Полученные данные демонстрируют эффективность комплексного подхода в отношении не только сдерживания распространения *P. aeruginosa* в стационаре, но и раннего выявления и ограничения распространения полирезистентных штаммов этого микроорганизма. Участие в работе клинического фармаколога, госпитально-эпидемиолога, врача-бактериолога, клиницистов позволяет комплексно реализовывать стратегию контроля антимикробной терапии с учетом эпидемиологических результатов, данных микробиологического мониторинга, особенностей финансирования учреждения, что позволит эффективно разрабатывать формуляры и протоколы антимикробной химиотерапии и профилактики в многопрофильном стационаре.

Литература

1. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Russia, the results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):37-42. Russian. (Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):37-42.).
2. Jakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Procenko D.N., et al. The SCAT Program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care: guidelines for treatment and prevention facilities in Moscow. *Consilium Medicum*. 2017;7(1):15-51. Russian. (Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и соавт. Программа «СКАТ» (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2017;7(1):15-51.).
3. Avetisjan L.R., Chernuha M.Ju., Gabrieljan N.I., et al. Genetic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* strains circulating in the surgical hospital. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2009;5:33-39. Russian. (Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Габриелян Н.И. и соавт. Генетические особенности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, циркулирующих в хирургическом стационаре. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009;5:33-39.).
4. Lazareva A.V., Tchebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Tchebotar O.A., Mayanskiy N.A. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and pathology. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2015;17(3):170-186. Russian. (Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(3):170-186.).
5. Voronina O.L., Kunda M.S., Avetisjan L.R., et al. Features of *Pseudomonas aeruginosa* strains that cause hospital infections in patients of the surgical wards FNCTIO im. V.I. Shumakova. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2012;14(2):88-99. Russian. (Воронина О.Л., Кунда М.С., Аветисян Л.Р. и соавт. Особенности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих госпитальные инфекции у пациентов хирургических отделений ФНЦТИО им. В.И. Шумакова. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(2):88-99.).
6. Hogardt M., Ulrich J., Riehn-Kopp H., Tummeler B. EuroCare quality assessment of diagnostic microbiology of cystic fibrosis isolates. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3435-3438.
7. Burns J.L., Saiman L., Whittier S., et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1818-1822.
8. Burns J.L., Saiman L., Whittier S., et al. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;39:257-260.
9. Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V., et al. Prevalence and molecular epidemiology of gram-negative bacteria that produce metallo-beta-lactamase in Russia, Belarus and Kazakhstan. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2012;14(2):132-152. Russian. (Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В. и соавт. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(2):132-152.).
10. Poirel L., Walsh T.R., Cuvillier V., Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(1):119-123.
11. Hammoudi D., Moubareck C.A., Sarkis D.K. How to detect carbapenemase producers? A literature review of phenotypic and molecular methods. *J Microbiol Methods*. 2014;107:106-118.