

УДК 616-022.7/089

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ОПТИМИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ОТДЕЛЕНИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© Крапивина И.В., Миронов А.Ю.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии  
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: [profmironov@mmascience.ru](mailto:profmironov@mmascience.ru)

---

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) являются одной из основных проблем в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В исследовании представлены результаты трёхлетнего (2003-2005 гг.) локального микробиологического мониторинга за ВБИ в ОРИТ и отделениях хирургического профиля, вызванными энтеробактериями. Изучены этиологическая структура, профили и механизмы антибиотикорезистентности изолятов энтеробактерий, патогенов ВБИ в ОРИТ и отделениях хирургического профиля стационара. В исследование включены 79 клинических изолятов микроорганизмов: 52 (24,8%) – *Klebsiella pneumoniae*, 23 (11,0%) – *Escherichia coli*, 4 (1,9%) – *Enterobacter spp.* Результаты исследования легли в основу рекомендаций по оптимизации антибактериальной терапии ВБИ у больных, находящихся на лечении в ОРИТ и отделениях хирургического профиля.

**Ключевые слова:** ВБИ, локальный микробиологический мониторинг, антибиотикорезистентность.

### MICROBIOLOGICAL MONITORING OF OPTIMIZING ANTIBACTERIAL THERAPY OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT AND SURGICAL DEPARTMENT

*Krapivina I.V., Mironov A.Yu.*

Microbiology, Virology & Immunology Department  
of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Nosocomial infections are one of the main problems in an Intensive Care Unit. The results of three-year (2003-2005) local microbiological monitoring of hospital infections caused by Enterobacteriaceae in the Intensive Care Unit and surgical department are demonstrated in the research. Etiological structure, profiles and mechanisms of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae's isolates of nosocomial infections in the Intensive Care Unit and surgical department were studied. 79 clinical isolates of microorganisms are included in research: 52 (24.8%) – *Klebsiella pneumoniae*, 23 (11.0%) – *Escherichia coli*, 4 (1.9%) – *Enterobacter spp.* The results of the research have underlain the recommendations for antibacterial therapy's optimization of nosocomial infections in patients of Intensive Care Units and surgical department.

**Key words:** nosocomial infections, local microbiological monitoring, antimicrobial resistance.

---

Одной из основных проблем в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются внутрибольничные инфекции (ВБИ). Они являются одними из наиболее частых осложнений у госпитализированных больных. В зависимости от профиля стационара ВБИ развиваются у 5-30% пациентов [14]. Они оказывают влияние на прогноз и исход заболеваний, снижают эффективность антибактериальной терапии, ухудшают эпидемиологическую ситуацию в плане распространения в ЛПУ резистентных штаммов.

Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без знания этио-

логии и антибиотикорезистентности приоритетных патогенов ВБИ. Незаменимыми оказываются знания конкретной эпидемиологической ситуации в стационаре, в частности в ОРИТ. Данные об этиологии, уровне природной и приобретенной резистентности патогенов ВБИ, нозологической специфики в данном конкретном стационаре помогает рационально спланировать и провести этиологическую и эмпирическую антибактериальную терапию.

Выбор антибактериального препарата для лечения инфекций у пациентов в ОРИТ и хирургических отделениях является сложным,

ответственным и динамичным процессом. В ОРИТ и хирургических отделениях преобладают пациенты с комбинированной и ожоговой травмами и опасность появления и распространения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью особенно велика [2]. В этой ситуации нельзя ограничиваться отдельными схемами лечения. Необходимо постоянно опираться на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики используемых препаратов. Кроме того, важно постоянно учитывать данные локального мониторинга этиологической структуры нозокомиальных инфекций в ОРИТ, антибиотикорезистентности проблемных патогенов [3].

В этиологической структуре ВБИ ведущая роль принадлежит грамотрицательным микроорганизмам, в частности представителям семейства *Enterobacteriaceae*. Для этих микроорганизмов характерны множественные механизмы резистентности, формирование в процессе антибиотикотерапии полирезистентных штаммов. При выборе рациональной антибиотикотерапии ВБИ возникают сложности.

Целью исследования являлось изучение этиологической структуры ВБИ в ОРИТ и отделениях хирургического профиля детской городской клинической больницы (ДГКБ) № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, вызванных штаммами энтеробактерий, и уровня их антибиотикорезистентности для эпидемиологической характеристики заболеваемости и оптимизации антибактериальной терапии госпитальных инфекционных осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены 79 штаммов энтеробактерий, наиболее часто выделяемых в хирургических отделениях и ОРИТ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского города Москвы. Материал получен от 74 больных с подозрением на ВБИ и 4 смывов с объектов окружающей среды из хирургических отделений и ОРИТ в период с 2003 года по 2005 год. Среди них: 52 штамма (65,8%) *Klebsiella pneumoniae*, 23 штамма (29,1%) *Escherichia coli*, 4 штамма (5,1%) *Enterobacter spp.*

Материалом для микробиологических исследований являлись: отделяемое раневых

поверхностей, патологическое отделяемое дренажей при абдоминальных инфекциях, трахеобронхиальный аспират, кровь, смывы с поверхностей окружающей среды.

В исследование включены штаммы энтеробактерий, выделенные от детей от 1 мес до 15 лет, госпитализированных с различными степенями тяжести патологического состояния и проходивших лечение в ОРИТ и отделениях хирургического профиля по поводу ожоговой болезни и других травм. Из 79 исследованных штаммов бактерий, 75 выделены из патологического материала, а 4 – с объектов окружающей среды. 68 изолятов – из патологического материала от больных и 4 – из смывов с объектов окружающей среды ОРИТ, 6 штаммов выделены из патологического материала от больных 6-го хирургического отделения (ожоговая травма младшего детского возраста), 1 штамм – из патологического материала от больного 3-го хирургического отделения (ожоговая травма старшего детского возраста). Материал от больных из отделений хирургического профиля включён в исследование из-за особенностей данного стационара (поступление больных с тяжёлой ожоговой травмой в стационар через ОРИТ). Материал для исследования получен от больных с диагнозами: ожоговая травма (35 бактериальных культур – 46,7%), плевропневмония (1 культура – 1,3%), хирургические вмешательства и травмы различной степени тяжести (39 бактериальных культур – 52,0%).

Идентификация выделенных культур и определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводились с помощью автоматических анализаторов Vitek 32 и АТВ Expression, "BioMerieux" (Франция). Для дальнейшего изучения штаммов грамотрицательных бактерий, подозрительных по фенотипу на продукцию  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), проводилась оценка их антибиотикочувствительности к  $\beta$ -лактамам методом серийных микроразведений в ионобалансированном бульоне Мюллера-Хинтона (Becton Dickinson, США) в соответствии с критериями CLSI (ранее NCCLS, США) [11, 12]. Чувствительность к антибактериальным препаратам энтеробактерий определялась к ампициллину, ампициллин/сульбактаму, цефокситину, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтазидиму с добавлением

клавулановой кислоты в концентрации 4 мкг/мл, цефоперазону, цефоперазон/сульбактаму, цефепиму, имипенему, меропенему, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, гентамицину, амикацину и ципрофлоксацину. Для контроля качества постановки теста чувствительности к антибиотикам использовались референтные штаммы *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 700603. Определение фенотипически подозрительных на продукцию ESBL штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* проводилось на основании повышения их минимальной подавляющей концентрации (МПК) хотя бы одного из цефалоспоринов III поколения до 2,0 мкг/мл и выше с последующей постановкой подтверждающего теста: сравнение МПК цефтазида и цефтазидим/клавуланата. При снижении МПК цефтазидим/клавуланата не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двухкратных разведения) в сравнении со значением МПК цефтазида без ингибитора штамм расценивался как подозрительный на продукцию ESBL.

Результаты антибиотикочувствительности штаммов грамотрицательных бактерий статистически обработаны с помощью компьютерных программ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Штаммы энтеробактерий, вошедшие в исследование, выделены из патологического материала от больных с ВБИ, проходивших лечение в ОРИТ (91,1%) и отделениях хирур-

гического профиля (8,9%) ДГКБ № 9 г. Москвы. Наиболее часто ВБИ развиваются в ОРИТ. По некоторым данным, несмотря на то что на ОРИТ приходится менее 5% всех коек стационаров, в них развивается 20-25% всех случаев ВБИ. Наибольшая частота случаев ВБИ регистрируется в ожоговых ОРИТ – 64%, реже в общехирургических ОРИТ (28-31%) [14]. Специфика изученных нозологических форм, при которых возникает ВБИ, указывает на преобладание больных с хирургическими вмешательствами и травмами различной степени тяжести (52%), меньше пациентов с диагнозом "ожоговая травма" (46,7%).

По данным локального микробиологического мониторинга грамотрицательные микроорганизмы занимают лидирующую позицию в развитии госпитальных инфекционных осложнений у больных ОРИТ в ДГКБ № 9 (рис. 1). Среди всех микроорганизмов их доля составляет 49%. Среди грамотрицательных микроорганизмов энтеробактерии представляют интерес как микроорганизмы со сложными механизмами резистентности к антибактериальным препаратам, в частности к β-лактамам антибиотикам. Рост антибиотикорезистентности в последнее время становится большой проблемой для лечения инфекционных осложнений в ОРИТ и хирургических отделениях. В исследование включены энтеробактерии, наиболее часто являющиеся возбудителями ВБИ: *K. pneumoniae* (65,8%), *E. coli* (29,1%) и *Enterobacter spp.* (5,7%).

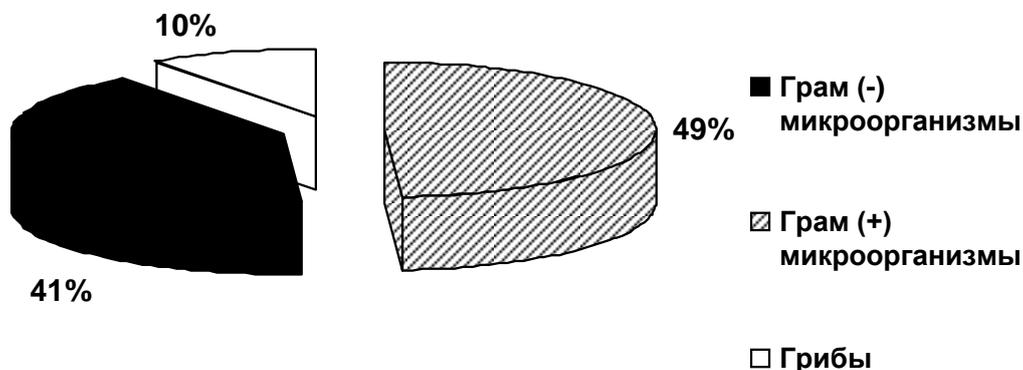


Рис. 1. Частота выделения патогенов ВБИ в ДГКБ № 9 в 2003-2005 гг.

Антибиотикочувствительность штаммов *K. pneumoniae*, выделенных при ВБИ в хирургических отделениях и ОРИТ ДГКБ № 9 г. Москвы

№ п/п	Антибиотики	% штаммов		
		чувствительных	умеренно устойчивых	устойчивых
1	Ампициллин	2,3	0	97,7
2	Ампициллин/сульбактам	15,9	0	84,1
3	Цефокситин	53,9	11,5	34,6
4	Цефотаксим	20,5	6,8	72,7
5	Цефоперазон	9,1	4,5	86,4
6	Цефоперазон/сульбактам	75,0	18,2	6,8
7	Цефепим	45,5	13,6	40,9
8	Цефтазидим	36,3	20,5	43,2
9	Имипенем	100,0	0	0
10	Меропенем	100,0	0	0
11	Гентамицин	38,6	9,1	52,3
12	Амикацин	86,4	4,5	9,1
13	Ципрофлоксацин	84,1	2,3	13,6
14	Хлорамфеникол	25,0	6,8	68,2
15	Ко-тримаксазол	34,0	0	66,0

На основании полученных данных определения МПК антибактериальных препаратов и, учитывая критерии CLSI, все исследованные штаммы энтеробактерий распределены на категории: резистентные, умеренно резистентные и чувствительные.

*K. pneumoniae* является одним из ведущих патогенов ВБИ. Они вызывают от 2 до 20% всех случаев ВБИ [13]. Возрастающая резистентность к антибактериальным препаратам *K. pneumoniae* представляет серьезную проблему для выбора антибиотикотерапии ВБИ. *K. pneumoniae* является одним из наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов в развитии инфекционных осложнений у больных хирургического профиля. Среди всех штаммов энтеробактерий, вошедших в исследование, изоляты *K. pneumoniae* выделялись в большинстве случаев: из 79 энтеробактерий – 52 (65,8%).

Уровень антибиотикочувствительности штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у больных с ВБИ, представлен в табл. 1.

Штаммы *K. pneumoniae* отличались высокой резистентностью к ампициллину – 97,7%, ингибиторозащищенному ампициллину – ампициллин/сульбактаму – 84,1%, цефалоспоринов III-IV поколений (к цефоперазону – 86,4%, цефотаксиму – 72,7%, цефтазидиму – 43,2%, цефепиму – 40,9%. Низкая активность

цефалоспоринов III-IV поколений даёт возможность предположить наличие среди исследованных штаммов клебсиелл продуцентов ESBL.

Из механизмов антибиотикорезистентности для *K. pneumoniae* самым важным является продукция ESBL, которые разрушают все  $\beta$ -лактамы антибиотики, за исключением цефамицинов (цефокситин) и карбапенемов. В целом по России 39% клебсиелл продуцируют ESBL, хотя в отдельных стационарах частота выделения продуцентов среди бактерий рода *Klebsiella* возрастает до 79% [7]. По данным многоцентрового исследования "Mistromax", проведенного в ОРИТ стационаров города Москвы в 1999 г., частота продукции ESBL у *Klebsiella spp.* колебалась в пределах от 0 до 93%, у *E. coli* – от 8 до 48% [6].

В ходе исследования изучались фенотипические признаки двух основных механизмов устойчивости грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*: гиперпродукция хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C и выработка ESBL. Среди изученных штаммов устойчивость к цефокситину (гиперпродукция хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C) выявлена у 34,6% энтеробактерий. Из них 9,6% изолятов не являлись продуцентами ESBL (по данным генотипирования), т. е. у них доказана исключительно только гиперпродукция

хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C, а у 25% устойчивость к цефалоспорином III поколения возможно объясняется наличием обоих механизмов резистентности одновременно.

Среди исследованных 52 штаммов клебсиелл при первичном скрининге на основании снижения чувствительности (МПК  $\geq$  2 мкг/мл) хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения выявлены 92% фенотипически подозрительных на продукцию ESBL изолятов. При постановке подтверждающего теста – синергизма цефтазидима с клавуланатом, количество штаммов, подозрительных на продукцию ESBL, снизилось до 79%.

Таким образом, из двух основных механизмов резистентности *K. pneumoniae* к цефалоспорином наиболее распространённым является продукция  $\beta$ -лактамаз, в частности ESBL.

Установлено, что устойчивость штаммов-продуцентов ESBL рода *Klebsiella* к цефалоспорином III поколения часто ассоциируется с устойчивостью к аминогликозидам, реже – к фторхинолонам. Частота ассоциированной устойчивости к гентамицину может достигать 80%, к ципрофлоксацину – 40-60% [15]. Активность *in vitro* и клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибиторозащищённые  $\beta$ -лактамы (цефоперазон/сульбактам), а наиболее надёжным режимом антибактериальной терапии являются карбапенемы (имипенем и меропенем) [8]. Наши данные подтверждают это. В нашем исследовании относительно высокой активностью обладал цефоперазон/сульбактам – 75% чувствительных штаммов. Единственной группой антибиотиков, к которой не выявлено устойчивости у данных бактерий, оказались карбапенемы. Высокая активность карбапенемов в отношении изученных штаммов клебсиелл объясняется устойчивостью этих антибиотиков к гидролизу наиболее распространёнными  $\beta$ -лактамазами [5, 9, 10].

При анализе антибиотикочувствительности клебсиелл к аминогликозидам обращает внимание высокая резистентность к гентамицину (52,3% устойчивых штаммов) при сохранении активности амикацина (86,4% чувствительных штаммов). Ципрофлоксацин показал достаточно высокую активность (84,1% чувствительных штаммов), а хлорамфеникол

и ко-тримаказол были малоактивны (68,2% и 66,0% резистентных штаммов соответственно).

Другим проблемным патогеном семейства *Enterobacteriaceae* является *E. coli*. Доля *E. coli* в этиологической структуре включённых в исследование штаммов энтеробактерий составила 11,0%. В основном штаммы кишечной палочки выделены от больных с травмами и осложнениями, которые возникли после абдоминальных хирургических вмешательств.

Методический подход к оценке антибиотикочувствительности был аналогичен штаммам *K. pneumoniae*. Уровень антибиотикочувствительности штаммов *E. coli*, выделенных у больных с ВБИ, представлен в табл. 2.

Штаммы *E. coli* отличались высокой резистентностью к ампициллину – 94,7%, ингибиторозащищённому ампициллину – ампициллину/сульбактаму – 36,8% резистентных и 47,4% умеренно резистентных штаммов к цефалоспорином III поколения (цефотаксиму – 52,6%; цефоперазону – 73,7% устойчивых штаммов).

Высокий уровень резистентности к некоторым цефалоспорином III поколения даёт возможность предположить наличие среди исследуемых штаммов кишечной палочки продуцентов ESBL.

Гиперпродукция хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C по фенотипическому признаку снижения активности цефокситина выявлена у 30,4% штаммов кишечных палочек. Из них 8,7% изолятов не являлись продуцентами ESBL (по данным генотипирования), а 21,4% штаммов, вероятно, обладали двумя основными механизмами резистентности к  $\beta$ -лактамам (хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса C и ESBL). Активность  $\beta$ -лактаманых антибиотиков в отношении штаммов *E. coli* была достаточно низкая, кроме цефепима – 78,9%; цефоперазона/сульбактама – 94,1% и карбапенемов – 100% чувствительных штаммов. Фармакодинамические исследования *in vivo* свидетельствуют, что продукция ESBL при величине МПК цефепима до 8,0 мкг/мл не сказывается на эффективности этого антибиотика при экспериментальных инфекциях [15]. Очевидно, что цефалоспорины III-IV поколения нельзя рассматривать как препара-

Антибиотикочувствительность штаммов *E. coli*, выделенных при ВБИ в хирургических отделениях и ОРИТ ДГКБ № 9 г. Москвы

№ п/п	Антибиотики	% штаммов		
		чувствительных	умеренно устойчивых	устойчивых
1	Ампициллин	5,3	0	94,7
2	Ампициллин/сульбактам	15,8	47,4	36,8
3	Цефокситин	65,3	4,3	30,4
4	Цефотаксим	21,1	26,3	52,6
5	Цефоперазон	26,3	0	73,7
6	Цефоперазон/сульбактам	91,4	4,3	4,3
7	Цефепим	78,9	0	21,1
8	Цефтазидим	57,9	10,5	31,6
9	Имипенем	100,0	0	0
10	Меропенем	100,0	0	0
11	Гентамицин	31,5	5,3	63,2
12	Амикацин	84,2	0	15,8
13	Ципрофлоксацин	84,2	0	15,8
14	Хлорамфеникол	47,4	15,8	36,8
15	Ко-тримаксазол	42,1	0	57,9

ты, полностью идентичные по чувствительности к гидролизу ESBL, сами ферменты также значительно различаются по способности гидролизовать различные цефалоспорины [1, 4, 15]. Фенотипический скрининг выявил 78% штаммов кишечной палочки, подозрительных на продукцию ESBL.

Анализ антибиотикочувствительности кишечной палочки к аминогликозидам показал достаточно высокий уровень резистентности к гентамицину (63,2% устойчивых изолятов) с сохранением высокой активности к амикацину (84,2% чувствительных штаммов). Такая же высокая активность в отношении *E. coli* выявлена у ципрофлоксацина (84,2% чувствительных штаммов), значительно ниже у хлорамфеникола (47,4% чувствительных штаммов) и совсем низкая у ко-тримоксазола (42,1% чувствительных штаммов).

Количество штаммов рода *Enterobacter*, вошедших в исследование небольшое, всего 4 изолята. Два из них выделены от больных с ожоговой травмой и два – от больных с травмой другого характера.

Все штаммы *Enterobacter spp.* чувствительны к карбапенемам и цефоперазон/сульбактаму. Подтверждая низкую природную чувствительность к ампициллину, ампициллин/сульбактаму, исследуемые штаммы энтеробактера резистентны к данным анти-

биотикам. Активность цефалоспоринов III-IV поколений варьировала от 50% у цефотаксима и цефоперазона до 75% у цефтазидима и цефепима. Изучение чувствительности штаммов *Enterobacter spp.* к аминогликозидам выявило значимые различия: выше у амикацина, чем у гентамицина.

Таким образом, наибольшей активностью в отношении проблемных патогенов ВБИ семейства *Enterobacteriaceae* из всех исследованных антибиотиков обладают карбапенемы, цефоперазон/сульбактам и амикацин.

Результаты исследований позволили сформулировать рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии больных с инфекционными осложнениями, находящихся на лечении в ОРИТ и отделениях хирургического профиля ДГКБ № 9:

- при инфекционных осложнениях, вызванных *K. pneumoniae*, учитывая резистентность, обусловленную продукцией β-лактамаз расширенного спектра действия, можно рекомендовать карбапенемы, амикацин, ципрофлоксацин и цефоперазон/сульбактам;
- при инфекционных осложнениях, вызванных *E. coli*, учитывая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, можно рекомендовать карбапенемы и ципрофлоксацин;
- коррекция схем эмпирической антибактериальной терапии инфекционных

осложнений в ОРИТ и отделениях хирургического профиля должна осуществляться регулярно на основании локального микробиологического мониторинга за приоритетными патогенами ВБИ.

Полученные данные позволяют оценить уровень резистентности к антибактериальным препаратам, основные механизмы устойчивости к  $\beta$ -лактамам антибиотикам патогенов ВБИ семейства Enterobacteriaceae в ОРИТ и отделениях хирургического профиля ДГКБ № 9 г. Москвы в исследуемый промежуток времени. Такие исследования являются крайне важными для каждого ЛПУ, а выявленные особенности этиологии и антибиотикорезистентности приоритетных патогенов ВБИ составляют основу выбора препарата для эмпирической и этиотропной терапии [3, 8].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Березин А.Г., Ромашов О.М., Яковлев С.В., Сидоренко С.В. Характеристика и клиническое значение бета-лактамаз расширенного спектра // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 7. – С. 5–11.
2. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 2. – С. 288–293.
3. Маццеи Т. Индивидуализация применения антибиотиков отделения реанимации и интенсивной терапии // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 288–293.
4. Ромашов О.М., Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Березин А.Г. Эффективность цефепима при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных энтеробактериями - продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 93–94.
5. Сидоренко С.В., Березин А.Г., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae к цефалоспориновым антибиотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 3. – С. 6–15.
6. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжёлых госпитальных инфекций (программа "Micromax") // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 11. – С. 7–13.
7. Страчунский Л.С. Профиль чувствительности проблемных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Consilium medicum. – 2002. – Экстра-выпуск. – С. 6–9.
8. Яковлев С.В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 133–136.
9. Franceschini N., Segatore B., Perilli M. et al. Meropenem stability to beta-lactamase hydrolysis and comparative in vitro activity against several  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative strains // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – Vol. 49, N 2. – P. 395–398.
10. Livermore D.M.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – N 8. – P. 557–584.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5, 5th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne. 2000.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A7, 7th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne. 2000.
13. Podschun R., Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing, methods and pathogenicity factors // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. – Vol. 11, N 4. – P. 589–603.
14. Singh N., Yu. V. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU // Chest. – 2000. – Vol. 117, N 5. – P. 1496–1499.
15. Wiener J., Quinn J.P., Bradford P.A. et al. Multiple antibiotic-resistant Klebsiella and Escherichia coli in nursing homes // JAMA. – 1999. – N 281. – P. 517–523.