

В.Н. Ильина, А.И. Субботовская, В.С. Козырева, Д.С. Сергеевичев, А.Н. Шилова

Чувствительность энтеробактерий, выделенных в кардиохирургическом стационаре, к антимикробным препаратам

ФГБУ «ННИИП
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России,
630055, Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
journal@meshalkin.ru

УДК 616.12-089.166-002
БАК 14.01.20

Поступила в редколлегию
3 июля 2013 г.

© В.Н. Ильина,
А.И. Субботовская,
В.С. Козырева,
Д.С. Сергеевичев,
А.Н. Шилова, 2013

Приведены данные проспективного исследования чувствительности энтеробактерий, выделенных в кардиохирургическом стационаре за 2011–2012 гг. Изучено 124 штамма энтеробактерий, из них доля БЛРС-продуцентов СТХ-М-типа составила 62,1%. Отмечено, что от 76,6 до 100% штаммов энтеробактерий были нечувствительны к цефалоспорином III–IV поколения, от 62,0 до 72,7% к ингибиторзащищенным β-лактамным препаратам и 70,1% к фторхинолонам, при этом сохранялась высокая чувствительность к карбапенемам (к эртапенему 90,9%, имипенему и меропенему 94,8%), умеренная к аминогликозидам (амикацину – 77,9%, нетилмицину – 72,7%). Снижение чувствительности к карбапенемам обусловлено появлением штаммов *K. pneumoniae* с МПК эртапенема от 2 до 16 мкг/мл, меропенема 4–8 мкг/мл и с МПК имипенема 4 мкг/мл. Ключевые слова: карбапенемы; энтеробактерии; β-лактамазы расширенного спектра; минимальная подавляющая концентрация; СТХ-М-ферменты.

Несмотря на возрастающую роль грамположительных аэробных бактерий и грибов рода *Candida* в развитии тяжелых инфекций, одной из наиболее серьезных проблем в антимикробной химиотерапии остаются инфекции, вызванные энтеробактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [1, 2]. С одной стороны, сложность терапии «БЛРС-инфекции» связана с тем, что инфекции, обусловленные продуцентами БЛРС, чаще развиваются у пациентов в критическом состоянии, длительно находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии и имеющих тяжелую сопутствующую патологию. С другой стороны, тем, что БЛРС-продуценты гидролизуют все β-лактамные антибиотики, за исключением цефамицинов и карбапенемов [2, 3]. В настоящее время карбапенемы рассматриваются как наиболее эффективные антимикробные препараты для лечения тяжелых внебольничных инфекций с полимикробной этиологией и для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций, включая «БЛРС-инфекции» [3, 4]. В последнее время приобретенная устойчивость к препаратам этой группы встречается все чаще, особенно среди возбудителей нозокомиальных инфекций, что существенно затрудняет антимикробную терапию.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2011–2012 гг. В анализ включены все последовательно выделенные в клинике штаммы *Enterobacteriaceae*. Всего было изучено 124 штамма, выделенных от 123 пациентов. Посев первичного материала проводили общепринятыми методами. Для скрининга БЛРС-продуцентов в традиционный набор питательных сред для посева первичного материала включали хромогенные питательные агары BBL™CHROMagar™ESBL и BBL™CHROMagar™CTX (CHROMagar, Франция). Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* с одинаковой резистентностью (чувствительностью), повторно выделенные у одного пациента, из анализа исключались. Идентификацию проводили на автоматическом анализаторе Phoenix (Becton Dickinson, США).

Чувствительность штаммов энтеробактерий исследовали с помощью дисков, пропитанных антибиотиками (БиоРад, США) на агаре Мюллер-Хинтон (БиоМерье, Франция) диско-диффузионным методом (ДДМ) в соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890-04. 2004) [5]. На основании полученных значений зон

подавления роста относили к категориям чувствительности – чувствительный (Ч), умереннорезистентный (УР), резистентный (Р), в соответствии с критериями CLSI M100-S22 (Clinical and Laboratory Standards Institute) [6].

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) эртапенема, меропенема и имипенема определяли с использованием M.I.C. Evaluator™ strip (Oxoid, Великобритания). Интерпретацию полученных значений МПК проводили в соответствии с критериями EUCAST v3.0 (European Committee Antimicrobial Susceptibility Testing) [7].

Для фенотипического выявления продукции БЛРС использовали два метода. Первый заключался в выявлении синергизма между дисками цефотаксимом (30 мкг), цефтазидимом (30 мкг) и диском, содержащим комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (20/10 мкг). Второй метод – в увеличении зоны задержки роста вокруг дисков, пропитанных цефотаксимом + клавуланат (30/10 мкг) и цефтазидимом + клавуланат (30/10 мкг), в сравнении с цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг) на ≥ 5 мм [6].

Для обнаружения карбапенемаз класса А (КРС) использовали Modified Hodge Test (МНТ) [6], для выявления продукции карбапенемаз класса В (МБЛ) – метод «двойных дисков» с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) [8].

Контроль определения чувствительности проводили в соответствии с рекомендациями CLSI M100-S22 с использованием референтных штаммов Американской коллекции типовых культур *E. coli* ATCC 25922 и *K. pneumoniae* ATCC 700603 и ATCC 35218.

У всех штаммов энтеробактерий методом ПЦР проводили определение гена СТХ-М, выделение ДНК из первичного клинического материала проводили согласно инструкции производителя к набору реагентов «ДНК-Сорб-АМ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Реакционная смесь для амплификации включала в себя смесь специфичных праймеров и набор реагентов «SsoFastEvaGreen» (Bio-Rad, США). Амплификацию проводили с использованием термоциклера CFX96 (Bio-Rad, США) по следующему протоколу: 1 цикл – 95,0 °C 3 мин; 40 циклов – 95,0 °C по 15 с, 58,0 °C по 20 с, 72,0 °C по 15 с; кривая плавления от 77,0 до 96,0 °C с инкрементом 0,5 °C. По образованию продукта амплификации делали заключение о наличии или отсутствии гена СТХ-М. После этого проводили анализ кривых плавления положительных образцов. Заключение о типе гена СТХ-М делали по температуре плавления продуктов амплификации: $T_{mn} = 83,0$ °C – СТХ-М-1, $T_{mn} = 84,5$ °C – СТХ-М-2, $T_{mn} = 89,0$ °C – СТХ-М-8, $T_{mn} = 90,5$ °C – СТХ-М-9.

Результаты

За период 2011–2012 гг. изучено 124 штамма энтеробактерий, из них 72 (58,1%) выделены из мочевыводящих путей, 45 (36,3%) – из респираторного тракта и 7 (5,6%) – из отделяемого в области операционной раны.

У 77 (62,1%) штаммов выявлена продукция БЛРС. Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, были представлены тремя видами: *K. pneumoniae*, *E. coli* и *E. cloacae*. Наибольшая доля продуцентов БЛРС зарегистрирована среди *K. pneumoniae* и составила 56 (45,2%), реже среди *E. coli* – 16 (12,9%) и 5 (4,0%) – среди *E. cloacae* (рис. 1).

Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, были изолированы в 6 отделениях клиники. Возраст пациентов, инфицированных БЛРС-штаммами, в пределах от 1 недели до 78 лет, средний – 52 года.

БЛРС-продуценты чаще были выделены из респираторного тракта – 37 (29,8%) штаммов, из мочевыводящих путей (МВП) – 35 (28,2%) штаммов и редко из отделяемого в области операционной раны – 5 (4,0%). Преобладающим возбудителем была *K. pneumoniae*, доля которой при инфекции МВП составила 20,9% (26), при инфекции нижних дыхательных путей – 20,2% (25). Доля *E. coli* – 5,6% (7) среди изолятов из МВП и 7,2% (9) среди изолятов из респираторного тракта. *E. cloacae* – 1,6% (2) и 2,4% (3). При инфекции мягких тканей были выделены только *K. pneumoniae*, среди которых продуценты БЛРС составили 4,0% (5) (табл. 1).

У всех штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, были выделены гены СТХ-М-родственных ферментов. Идентифицированные СТХ-М β -лактамазы относились к четырем генетически родственным группам: СТХ-М-1 (СТХ-М-3), СТХ-М-2 (СТХ-М-5), СТХ-М-8 (СТХ-М-8), СТХ-М-9 (СТХ-М-14) (рис. 2).

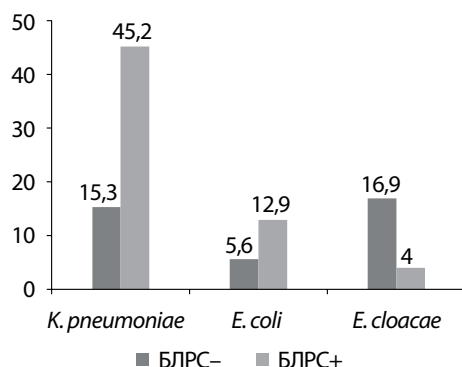
Наиболее часто были выделены гены СТХ-М-1 (СТХ-М-3)-родственных ферментов, их доля составила 45,4% (35). БЛРС СТХ-М типа, относящиеся ко всем идентифицированным генетическим группам, изолированы в 72,7% (56 штаммов) у *K. pneumoniae*.

Результаты чувствительности энтеробактерий к антимикробным препаратам (АМП), полученные диско-диффузионным методом, показали широкое распространение нечувствительных штаммов к цефалоспорином III–IV поколения (от 59 до 77 штаммов). Так, к цефотаксиму чувствительных энтеробактерий выявлено не было, только 3 (3,8%) изолята были умеренно резистентны и 74 (96,2%) резистентны. К цефтазидиму чувствительность сохраняли 14 (18,2%) штаммов, цефепиму – 18 (23,4%) (табл. 2).

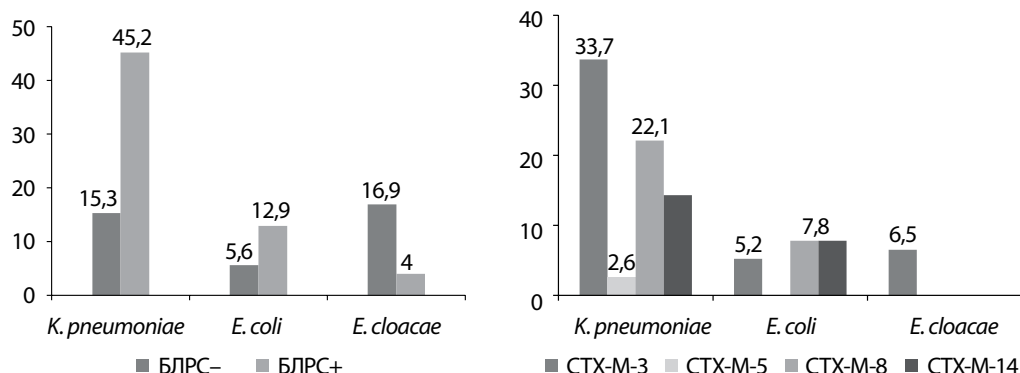
Данные, представленные в табл. 2, также свидетельствуют о широком распространении нечувствительных штаммов к β -лактамам ингибиторзащищенным препаратам. Так, к амоксицилину/клавуланату были чувствительны только 23 (29,9%) штамма, 21 (27,3%) – к цефоперазону/сульбактаму и 30 (38,9%) – к пиперациллину/тазобактаму. К аминогликозидам чувствительность энтеробактерий была выше в сравнении с β -лактамами препаратами. К амикацину были чувствительны 60 (77,9%) штаммов энтеробактерий, к нетилимицину – 56 (72,7%). Из группы фторхинолонов нами тестировался ципрофлоксацин. К нему были чувствительны 23 (29,9%) изолята. К имипенему и меропе-

Рис. 1.

Распространенность
БЛРС среди различных
видов энтеробактерий.

**Рис. 2.**

Распространенность
генов СТХ-М типа
среди исследованных
штаммов энтеро-
бактерий.

**Таблица 1**

Распределение
энтеробактерий
с БЛРС и без БЛРС
в зависимости от
локализации инфекций

Бактерии	Инфекции					
	мочевыводящих путей		респираторного тракта		области операционной раны	
	БЛРС –	БЛРС +	БЛРС –	БЛРС +	БЛРС –	БЛРС +
<i>K. pneumoniae</i>	10 (8,1%)	26 (20,9%)	7 (5,6%)	25 (20,2%)	2 (1,6%)	5 (4,0%)
<i>E. coli</i>	7 (5,6%)	7 (5,6%)	–	9 (7,2%)	–	–
<i>E. cloacae</i>	20 (16,1)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (2,4%)	–	–
Итого	37 (29,8%)	35 (28,2%)	8 (6,4%)	37 (29,8%)	2 (1,6%)	5 (4,0%)

Таблица 2

Чувствительность
энтеробактерий,
продуцирующих БЛРС,
к антимикробным
препаратам, n = 77

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг/мл	Критерии CLSI M100-S22			Категория чувствительности, абс. (%)		
		Ч	У/Р	Р	Ч	У/Р	Р
Амоксициллин/клавуланат (АМС)	20/10	≥18	14–17	≤13	23 (29,9)	49 (63,6)	5 (6,%)
Цефотаксим (СТХ)	30	≥26	23–26	≤22	–	3 (3,8)	74 (96,2)
Цефтазидим (CAZ)	30	≥21	18–20	≤17	14 (18,2)	–	63 (81,8)
Цефепим (FEP)	30	≥18	15–17	≤14	18 (23,4)	15 (19,5)	44 (57,1)
Цефоперазон/сульбактам (CSF)	75	≥21	16–20	≤15	21 (27,3)	28 (36,4)	28 (36,4)
Пиперациллин/тазобактам (TZP)	100/10	≥21	18–20	≤17	30 (38,9)	24 (31,1)	23 (29,9)
Эртапенем (ETR)	10	≥22	19–21	≤18	70 (90,9)	–	7 (9,0)
Имипенем (IPM)	10	≥23	20–22	≤19	73 (94,8)	2 (2,6)	2 (2,6)
Меропенем (MEM)	10	≥23	20–22	≤19	73 (94,8)	–	4 (5,2)
Амикацин (АН)	30	≥17	15–16	≤14	60 (77,9)	3 (3,9)	14 (18,2)
Нетилмицин (NET)	10	≥15	13–14	≤12	56 (72,7)	2 (2,6)	19 (24,7)
Ципрофлоксацин (CIP)	5	≥31	21–30	≤20	23 (29,9)	13 (16,9)	41 (53,2)

нему были чувствительны 73 (94,8%) штамма. Несколько ниже чувствительность к эртапенему – 70 (90,9%) штаммов.

Результаты исследования МПК энтеробактерий к карбапенемам выявили, что диапазон МПК эртапенема находился в пределах от 0,03 до 16,0 мкг/мл, меропенема – 0,12–8,0 мкг/мл и имипенема – 0,12–4,0 мкг/мл. МПК имипенема и меропенема для 50 и 90% штаммов была одинаковой и составила 0,25 и 1,0 мкг/мл, что соответствует категории «чувствительный». МПК эртапенема для 50% штаммов составила 0,12 мкг/мл (категория «чувствительный»), для 90% – 2 мкг/мл («устойчивый») (табл. 3). Диапазон МПК эртапенема, имипенема и меропенема у *K. pneumoniae* находился в пределах от 0,03 до 16,0, от 0,12

до 4,0 и от 0,12 до 8,0 мкг/мл, у *E. coli* – 0,06–0,5, 0,12–1,0 и 0,12–1,0 мкг/мл (табл. 4). МПК эртапенема у нечувствительных *K. pneumoniae* находилась в пределах от 2 до 16,0 мкг/мл, меропенема – 4–8 мкг/мл и имипенема – 4 мкг/мл.

Из представленных в табл. 4 данных видно, что у 2 штаммов *K. pneumoniae* МПК имипенема и у 4 штаммов МПК меропенема была выше категории «чувствительный» (имипенема 4 мкг/мл и меропенема 4 и 8 мкг/мл). При этом МПК меропенема у одного штамма соответствовала пограничному значению (8 мкг/мл). К эртапенему у 7 *K. pneumoniae* МПК соответствовала категории «устойчивый». У всех штаммов *K. pneumoniae*, не чувствительных к имипенему и меропенему, и у 6, устойчивых к эрта-

Таблица 3

Результаты изучения
у энтеробактерий МПК
карбапенемов

Антибиотик	Диапазон МПК (мин.–макс.), мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>K. pneumoniae</i> (n = 56)			
Эртапенем	0,03–16,0	0,12	2,0
Имипенем	0,12–4,0	0,25	1,0
Меропенем	0,12–8,0	0,25	1,0
<i>E. coli</i> (n = 16)			
Эртапенем	0,06–0,5	0,12	0,5
Имипенем	0,12–1,0	0,25	1,0
Меропенем	0,12–1,0	0,25	1,0
Все энтеробактерии (n = 77)			
Эртапенем	0,03–16,0	0,12	2,0
Имипенем	0,12–4,0	0,25	1,0
Меропенем	0,12–8,0	0,25	1,0

Таблица 4

Частотная
характеристика МПК
карбапенемов
у энтеробактерий

Антибиотик	Критерий EUCAST		Кол-во энтеробактерий, абс. (%) с различными значениями МПК карбапенемов, мкг/мл										
	v3.0, мкг/мл		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	
	Ч ≤	P >											
<i>K. pneumoniae</i> (n = 56)													
Эртапенем	0,5	1	5 (9,0)	7 (12,5)	17 (30,2)	14 (24,9)	5 (9,0)	–	3 (5,4)	1 (1,8)	2 (3,6)	2 (3,6)	
Имипенем	2	8	–	–	18 (32,1)	20 (35,7)	11 (19,6)	3 (5,3)	2 (3,6)	2 (3,6)			
Меропенем	2	8	–	–	23 (41,1)	18 (32,1)	9 (16,1)	2 (3,6)	–	3 (5,3)	1 (1,8)		
<i>E. coli</i> (n = 16)													
Эртапенем	0,5	1		5 (31,3)	6 (37,5)	4 (25,0)	1 (6,2)						
Имипенем	2	8	–	–	4 (25,0)	7 (43,7)	2 (12,5)	3 (18,8)	–	–	–		
Меропенем	2	8	–	–	7 (43,7)	5 (31,2)	2 (12,5)	2 (12,5)	–	–	–	–	
Все энтеробактерии (n = 77)													
Эртапенем	0,5	1	5 (6,5)	11 (14,3)	27 (35,1)	19 (24,7)	7 (9,1)	3 (3,9)	–	1 (1,2)	2 (2,6)	2 (2,6)	
Имипенем	2	8	–	–	25 (32,4)	29 (37,9)	13 (16,8)	6 (7,8)	2 (2,6)	2 (2,6)			
Меропенем	2	8	–	–	33 (48,8)	24 (31,1)	12 (15,6)	4 (5,2)	3 (3,9)	–	1 (1,3)		

пенему, выделены гены СТХ-М-1 (СТХ-М-3)-родственные ферменты и только у одного – устойчивого к эртапенему – идентифицирован ген СТХ-М-9 (СТХ-М-14) типа.

Обсуждение

Во всем мире основные проблемы терапии энтеробактерий связаны с продукцией БЛРС, при этом в России энтеробактерии, продуцирующие данные ферменты, имеют наиболее широкое распространение (средний показатель 81,4%) [1, 2]. В проведенных нами исследованиях (2008 г. и настоящее исследование) частота штаммов, продуцирующих БЛРС, не превышает 60% [9]. Большинство БЛРС, описанных до конца 1990-х годов, относилось к группам SHV и TEM ферментам. В последние годы во многих странах мира и России отмечается стремительное распространение БЛРС СТХ-М-типа. Особенностью БЛРС СТХ-М типа является более высокая способность гидролизовать цефепим (в сравнении с генами SHV и TEM) и *in vitro* сохранять чувствительность к цефтазидиму. Однако *in vitro* чувствительность к цефтазидиму у БЛРС-продуцентов не имеет

клинического значения [1, 3, 10]. В настоящее время выявлены мутации у β-лактамаз СТХ-М типа, в результате которых данные ферменты могут гидролизовать цефтазидим [10]. Данные нашего исследования также выявили широкое распространение нечувствительных штаммов к цефалоспорином III–IV поколения (от 59 до 77 штаммов).

В исследованиях, проведенных в Испании, Израиле, Австрии, Канаде, Италии, Венгрии и России, было обнаружено, что продуценты СТХ-М β-лактамаз часто бывают нечувствительны к не-β-лактамным препаратам [2, 8, 12]. По данным нашего исследования, только 23 (29,9%) штамма энтеробактерий сохраняли чувствительность к ципрофлоксацину. К аминогликозидам: амикацину и нетилмицину – чувствительность была выше и соответствовала 77,9 и 72,7%. Наилучший клинический эффект при лечении инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, достигается карбапенемными антибиотиками (прежде всего имипенемом и меропенемом) [3, 4]. Нами получены данные, свидетельствующие о сохранении чувствительности к препаратам этой группы большинства штаммов, выде-

ленных в кардиохирургическом стационаре (к эртапенему – 70, к имипенему и меропенему – 75 и 73 штаммов). В рамках многоцентрового исследования, проведенного в России, получены данные, свидетельствующие о высокой активности цефоперазона/сульбактама в отношении энтеробактерий с БЛРС. По мнению авторов, цефоперазон/сульбактам может быть использован для терапии инфекций, вызванных продуцентами БЛРС [1, 7]. В нашем исследовании чувствительность сохранял только 21 (27,3%) штамм, что позволяет использовать его для терапии «БЛРС-инфекции» лишь при подтвержденной чувствительности *in vitro*. Снижение активности цефоперазона/сульбактама, вероятнее всего, обусловлено широким распространением энтеробактерий с БЛРС СТХ-М-типа [2].

В настоящее время у энтеробактерий выделены гены, ответственные за резистентность к карбапенемам, относящиеся к различным генетическим группам (KPC, NDM, IPM, VIM и OXA) [11, 12]. Нами фенотипически карбапенемазы выявлены не были. Все штаммы продуцировали БЛРС СТХ-М типа. Различными авторами было установлено, что резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам может быть обусловлена и гиперпродукцией БЛРС в комбинации со сниженной проницаемостью наружной клеточной мембраны. Рядом исследователей получены данные об устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам, продуцирующих БЛРС СТХ-М-типа в сочетании с изменением проницаемости клеточной стенки из-за возникновения дефектов пориновых каналов или активным выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом) [5, 11–14]. Вероятнее всего, штаммы *K. pneumoniae*, выделенные нами в кардиохирургическом стационаре обладают одним из указанных механизмов. Более высокая частота устойчивости энтеробактерий к эртапенему показана рядом авторов; эртапенем также может служить скринингом для изучения устойчивости к имипенему и меропенему [14].

Выводы

Проведенное исследование по изучению чувствительности энтеробактерий в кардиохирургическом стационаре выявило:

1. Широкое распространение штаммов энтеробактерий, нечувствительных к цефалоспорином III–IV поколения (от 76,6 до 100%), ингибиторзащищенным β -лактамным препаратами (от 62,0 до 72,7%) и фторхинолонам (70,1%).

2. Высокую чувствительность энтеробактерий к карбапенемам (к эртапенему 90,9%, имипенему и меропенему 94,8%), умеренную к аминогликозидам (амикацину – 77,9%, нетилмицину – 72,7%).

3. Снижение чувствительности к карбапенемам обусловлено появлением штаммов *K. pneumoniae* с МПК эртапенема от 2 до 16 мкг/мл, меропенема 4–8 мкг/мл и с МПК имипенема 4 мкг/мл.

4. Основным механизмом множественной устойчивости энтеробактерий к АМП является продукция БЛРС СТХ-М типа.

Список литературы

1. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречекова О.И. и др. // Клинический микробиологический журнал. 2008. Т. 10. № 2. С. 96–117.
2. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ // Клинический микробиологический журнал. 2005. Т. 7. № 4. С. 323–336.
3. Страчунский Л.С. // Клинический микробиологический журнал. 2005. Т. 7. № 1. С. 92–96.
4. Галкин Д.В. // Клинический микробиологический журнал. 2007. Т. 9. № 2. С. 133–152.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890.04) // Клинический микробиологический журнал. 2004. Т. 6. № 4. С. 307–359.
6. CLSI Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second Informational Supplement. 2012. V. 32. № 3.
7. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013 <http://www.eucast.org>
8. Ejikeugwu P.C., Ugwu C.M., Araka C.O. et al. // International Research Journal Microbiology. 2012. V. 3. № 10. С. 339–344.
9. Ильина В.Н., Струнин О.В., Соловьев О.Н. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. № 1. С. 57–60.
10. Степанова М.Н. // автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук 2011 г. С. 23.
11. Girlich D, Laurent L, Nordmann P. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. V. 53. № 2. С. 832–834.
12. Gupta N., Limbago B.M., Patel J.B., Kallen A.J. // Clinical Infectious Diseases. 2011. V. 53. № 1. С. 60–67.
13. Ward M.E., Woodford N., Warner M. et al. // Proceedings 15th Eur. Congress Clinical Microbiology infectious Diseases. Copenhagen. 2005. P. 1266.
14. Woodford N., Dallow J.W.T., Hill R.L.R. // International J. Antimicrobial Agents. 2007. V. 29. С. 456–459.