

УДК 615.779.9
©Иванов, Егоров

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ И МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
МИКРООРГАНИЗМОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ
ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПРОДУЦЕНТОВ МЕТАЛЛО-БЕТА-
ЛАКТАМАЗ (КАРБАПЕНЕМАЗ ПОДКЛАССА В1) ШТАММОВ БАКТЕРИЙ
РОДА *PSEUDOMONAS* ПРИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

Д.В. Иванов**, *А.М. Егоров

Российская медицинская академия последипломного образования, 117105, Москва,
ул. Нагатинская, д. 3а, ком. Б-317; тел.: (499) 611-20-20, факс: (499) 611-42-38;
эл. почта: dmv1303@yandex.ru

Исследована антибиотикочувствительность внутрибольничных штаммов бактерий рода *Pseudomonas*, выделенных у больных, находившихся на стационарном лечении в 30 медицинских центрах 15 различных регионов России. Всего было получено 215 штаммов. В исследовании род *Pseudomonas* был представлен следующими видами: *P. aeruginosa* – 211 (98,1%), *P. putida* – 3 (1,4%) и *P. fluorescens* – 1 (0,5%) штаммов. Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в микрообъеме. Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов оставались карбапенемы (имипенем и меропенем). Однако более половины изолятов синегнойной палочки (56,4% для имипенема и 58,1% для меропенема) имели промежуточный или высокий уровень устойчивости. Из цефалоспоринов самые низкие значения МПК наблюдались у цефепима (МПК₅₀ - 16 мкг/мл, МПК₉₀ – 512 мкг/мл, МПК_{сред} – 27,26 мкг/мл). Для цефтазидима, который ранее считался “золотым стандартом” лечения синегнойных инфекций, МПК₅₀ составила 32 мкг/мл, МПК₉₀ – 512 мкг/мл, МПК_{сред} – 50,23 мкг/мл. К цефепиму были чувствительными 28,5% штаммов *P. aeruginosa*, а к цефтазидиму – всего лишь 17,2%. Было детально изучено разнообразие фенотипов антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных с госпитальной инфекцией. Результатами этого стало выявление у синегнойной палочки 53 различных фенотипов антибиотикорезистентности, среди которых значительно доминировал панрезистентный (т.е. устойчивый ко всем включенным в исследование антимикробным препаратам). На его долю приходилось 22,2% от общего количества изолятов. В рамках многоцентрового исследования распространения антибиотикорезистентности среди внутрибольничных штаммов *P. aeruginosa* был проведен фенотипический скрининг потенциальных продуцентов металло-бета-лактамаз.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции, *Pseudomonas spp.*, антибиотикорезистентность, фенотипирование, скрининг, синегнойная палочка, металло-бета-лактамазы.

ВВЕДЕНИЕ. Внутрибольничные инфекции, вызываемые бактериями рода *Pseudomonas*, представляют серьезную проблему для стационара любого профиля. Особому риску подвержены пациенты, находящиеся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Синегнойная палочка – наиболее частый возбудитель

* - адресат для переписки

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ

нозокомиальных инфекций среди грамотрицательных патогенов [1]. Атрибутивная летальность при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, достигает 30% [2].

Отмечается неуклонный рост числа резистентных штаммов среди бактерий рода *Pseudomonas* к антибактериальным препаратам, обладающим антисинегнойной активностью [1]. При этом данные микробы обладают множественными механизмами резистентности [3]. Устойчивость к антимикробным препаратам формируется достаточно быстро на этапе первой линии антимикробной терапии.

В отечественных и зарубежных публикациях появляются спорные сведения о частоте устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к ряду антибактериальных препаратов, в том числе к аминогликозидам, цефалоспорином III и IV поколений и карбапенемам [4–6].

Продукция бета-лактамаз относится к основным механизмам устойчивости бактерий к бета-лактамам антибиотикам. Все известные в настоящее время бета-лактамазы делят на 4 молекулярных класса, в пределах которых ферменты характеризуются общностью свойств и определенной аминокислотной последовательностью [7].

Бета-лактамазы классов А, С и D относятся к ферментам “серинового” типа. В соответствии с современными представлениями считается, что бета-лактамазы этих классов и пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), являющиеся мишенями действия бета-лактаманых антибиотиков, имеют общего предшественника. В процессе эволюции ферменты, осуществляющие синтез пептидогликана и разрушающие бета-лактаманые антибиотики, выделились в самостоятельные группы. К наиболее известным и распространенным сериновым бета-лактамазам относятся стафилококковые бета-лактамазы, а также бета-лактамазы широкого и расширенного спектров грамотрицательных бактерий [8].

Ферменты класса В относятся к металло-энзимам, поскольку в качестве кофермента в них присутствует атом цинка. Эволюционно они не связаны с бета-лактамазами трех других классов. Ферменты класса В разделяют на 3 подкласса В1, В2 и В3 [9].

Клиническое значение металло-бета-лактамаз определяется их субстратной специфичностью, то есть способностью разрушать отдельные бета-лактаманые антибиотики. По этому показателю данные ферменты не имеют себе равных среди всех бета-лактамаз. Металло-бета-лактамазы разрушают природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины всех поколений, карбапенемы и не чувствительны к таким ингибиторам, как клавуланат, сульбактам и тазобактам. В то же время они ингибируются ЭДТА. Последнее свойство используют для фенотипической детекции металло-бета-лактамаз в лабораторной практике. Вполне очевидно, что лечение инфекций, вызванных штаммами-продуцентами металло-бета-лактамаз, представляет собой крайне сложную клиническую задачу.

С целью выяснения реальной картины антибиотикорезистентности нами проведено исследование чувствительности штаммов бактерий рода *Pseudomonas*, выделенных при внутрибольничных инфекциях у больных, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и других отделениях медицинских центров различных городов России.

МЕТОДИКА. В исследование были включены штаммы бактерий рода *Pseudomonas*, которые были выделены стандартными методами при нозокомиальных инфекциях и обладали промежуточной или высокой устойчивостью к цефтазидиму (критерии включения).

Культуры синегнойной палочки, выделенные из клинического материала, помещали в криопробирки (Symport, Канада) с транспортной средой, после чего сразу замораживали. Затем бактериологический материал передавали в лабораторию “Сектора медицинской микробиологии и химиотерапии” Государственного научного центра по антибиотикам (ГНЦА, Москва).

Идентификацию культур проводили общепринятыми методами на основании морфологии колоний на твердых питательных средах, положительного теста на оксидазу (“Becton Dickinson”, США), чувствительности к полимиксину (300 ЕД/диск) и по биохимическим признакам с помощью коммерческих тест-систем “BBL Crystal / NF” (Becton Dickinson).

Чувствительность штаммов к антибиотикам определяли унифицированным методом серийных разведений в микрообъеме, учитывая критерии CLSI (ранее NCCLS, США) и используя сбалансированный по катионному составу бульон Mueller – Hinton (Becton Dickinson). Для тестирования использовали суспензию суточной культуры бактерий, соответствующую стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Определяли значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтазида, цефтазида/клавуланата, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама, цефепима, имипенема, меропенема, гентамицина, амикацина, цiproфлоксацина и ко-тримоксазола. Для интерпретации полученных результатов определения антибиотикочувствительности использовали критерии NCCLS [10, 11].

Устойчивые к имипенему и меропенему штаммы являлись подозрительными на продукцию металло-бета-лактамаз (MBL). Продукция MBL класса В данными штаммами изучалась в подтверждающем тесте - “метод двойных дисков” (double-disk approximation test) с ингибитором металло-бета-лактамаз – ЭДТА. На чашку Петри с агаром Мюллера-Хинтона, предварительно засеянную исследуемым микроорганизмом, накладывали диск с ЭДТА (500 ммоль/диск), а на расстоянии 15 - 20 мм от него – диски с карбапенемами (имипенем и меропенем по 10 мкг/диск, “Bio-Rad”, США). Если исследуемый микроорганизм продуцирует металло-бета-лактамазы класса В, зона ингибирования роста вокруг диска с карбапенемом оказывалась “вытянутой” в сторону диска с ЭДТА, в некоторых случаях наблюдалось слияние зон ингибирования. Фенотипический скрининг штаммов бактерий рода *Pseudomonas* на продукцию металло-бета-лактамаз класса В проводили на базе “Сектора медицинской микробиологии и химиотерапии” Государственного научного центра по антибиотикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе исследования было получено 215 изолятов бактерий рода *Pseudomonas*, выделенных при внутрибольничных инфекциях у пациентов, находившихся на стационарном лечении в 30 медицинских центрах 15 различных регионов России. В исследовании род *Pseudomonas* был представлен следующими видами: *P. aeruginosa* – 211 (98,1%), *P. putida* – 3 (1,4%) и *P. fluorescens* – 1 (0,5%) штаммов. После проведения фенотипирования 188 (87,4%) штаммов удовлетворяли критериям включения микроба в исследование.

Так как в подавляющем большинстве случаев этиологическим агентом нозокомиальных инфекций, вызванных бактериями из рода *Pseudomonas*, была *P. aeruginosa*, дальнейшие этапы исследования направлены на изучение только данного вида.

Наиболее часто синегнойная палочка, как возбудитель нозокомиальной инфекции, высеивалась у больных с госпитальной инфекцией органов дыхания (88 штаммов, или 41,7%). Частота случаев госпитальной инфекции органов мочевого выделения и нозокомиальной хирургической инфекции, этиологическим фактором которых являлась *P. aeruginosa*, была практически одинаковой и составляла 29 и 25% соответственно. Синегнойный сепсис был диагностирован в 9 случаях (рис. 1).

Распределение изученных штаммов *P. aeruginosa* по МПК антибиотиков (с учётом критериев включения) представлено в таблице. Как видно из таблицы, наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов синегнойной палочки оставались карбапенемы (имипенем и меропенем). Однако более половины исследованных штаммов (56,4% для имипенема и 58,1% для меропенема) имели промежуточный или высокий уровень устойчивости к карбапенемам.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ

Таблица. Распределение 186 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* по значениям МПК и уровням антибиотикоустойчивости, выделенных от больных с госпитальной инфекцией, с учётом критериев включения.

	% ШТАММОВ															МПК, МКГ/МЛ				
	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	≥S	≥I	≥R	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₉₉	
Концентрация антибиотика																				
Резистентные штаммы (R-штаммы)																				
Антибиотик																				
Имипенем						1,6	1,1	2,7	5,9	19,9	21,0	15,6	32,3	88,7	5,9	5,4	128	512	155,37	
Пиперацillin/сультацил				1,1		2,2	5,9	15,1	29,6	24,7	6,5	5,4	9,7	-	-	32	256	46,80		
Цефоперам			1,6	0,5	4,8	10,2	18,3	16,1	12,9	9,1	8,1	18,3	64,5	18,3	17,2	32	512	50,23		
Цефоперам/тазобактам	0,5	0,5	1,1	1,6	4,3	13,4	19,4	22,0	12,4	10,8	7,5	6,5	-	-	32	256	32,97			
Цефепим				5,4	7,0	16,1	23,1	15,6	14,0	5,9	2,7	10,2	48,4	23,1	28,5	16	512	27,26		
Канамидин			1,6	5,9	17,7	11,8	5,9	11,8	27,4	4,4	1,6	1,1	5,9	3,2	44,6	11,8	43,5	8	128	6,87
Меропенем	4,8	3,2	7,5	8,6	16,1	19,9	9,7	18,8	4,3	2,7	1,6	1,1	38,2	19,9	41,9	8	32	7,02		
Гентамицин			1,6	4,3	6,5	3,8	1,6	2,2	2,7	5,9	7,5	9,7	54,3	1,6	16,1	512	512	122,40		
Амикацин	0,5	1,1	3,2	8,6	13,4	6,5	7,0	8,1	18,3	16,1	11,3	5,4	51,1	8,1	40,9	64	256	27,87		
Цифрандрин			7,5	4,3	5,4	2,2	2,7	8,6	6,5	17,7	21,0	15,1	0,5	4,3	76,3	2,2	21,5	32	128	14,44
Критерий	0,5					0,5		2,2	96,8						0	1,1	32	32	30,14	

Примечание.* - R - резистентные штаммы, I - штаммы с промежуточной чувствительностью, S - чувствительные штаммы.

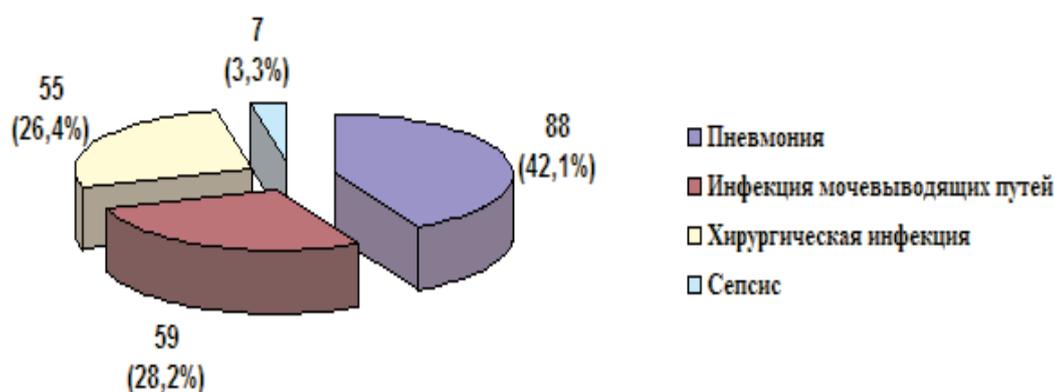


Рисунок 1.

Структура госпитальной инфекции, этиологическим фактором которой была *Pseudomonas aeruginosa*.

Из цефалоспоринов самые низкие значения МПК наблюдались у цефепима (МПК₅₀ - 16 мкг/мл, МПК₉₀ - 512 мкг/мл, МПК_{сред} - 27,26 мкг/мл). Для цефтазида, который ранее считался “золотым стандартом” лечения синегнойных инфекций, МПК₅₀ составила 32 мкг/мл, МПК₉₀ - 512 мкг/мл, МПК_{сред} - 50,23 мкг/мл. К цефепиму были чувствительными 28,5% штаммов *P. aeruginosa*, а к цефтазидиму - всего лишь 17,2%.

Изменения значений МПК ингибиторозащищенных цефалоспоринов, таких как цефтазидим/клавуланат и цефоперазон/сульбактам, по сравнению с таковыми для некобинированных препаратов были значительными, различаясь соответственно почти в 2 и более 3 раз от величины МПК_{сред} для каждого антибиотика.

Из аминогликозидов самые низкие значения МПК наблюдались у амикацина (МПК₅₀ - 64 мкг/мл, МПК₉₀ - 256 мкг/мл, МПК_{сред} - 27,87 мкг/мл). Для гентамицина значения МПК₅₀ и МПК₉₀ были одинаковыми и составляли 512 мкг/мл, а МПК_{сред} - 122,4 мкг/мл. При этом более половины штаммов *P. aeruginosa* имели промежуточный или высокий уровень устойчивости к препаратам группы аминогликозидов (83,9% штаммов к гентамицину и 59,2% - к амикацину).

Ципрофлоксацин обладал низкой активностью в отношении синегнойной палочки: 76,3% штаммов были резистентными, 2,2% обладали промежуточным уровнем устойчивости, а чувствительными - 21,5% штаммов.

Почти все (98,9%) исследованные изоляты *P. aeruginosa* были устойчивы к ко-тримоксазолу, что отразилось на значениях его МПК₅₀ и МПК₉₀, которые оба составили 32 мкг/мл.

Кроме того, в ходе исследования было детально изучено разнообразие фенотипов антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных с госпитальной инфекцией. Результатами этого стало выявление у синегнойной палочки 53 различных фенотипов антибиотикорезистентности, среди которых значительно доминировал панрезистентный (т.е. устойчивый ко всем включенным в исследование антимикробным препаратам). На его долю приходилось 22,2% от общего количества изолятов.

В рамках многоцентрового исследования распространения антибиотикорезистентности среди внутрибольничных штаммов *P. aeruginosa* был проведен фенотипический скрининг потенциальных продуцентов металло-бета-лактамаз.

Резистентность к карбапенемам у штаммов *P. aeruginosa* может быть обусловлена различными механизмами. Действие этих механизмов с достаточной долей уверенности предполагается на основании чувствительности каждого изолята синегнойной палочки к имипенему и меропенему [12].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ

Происхождение фенотипа – имипенем (R), меропенем (R) может быть результатом комбинации таких механизмов устойчивости как эффлюкса и утраты поринового белка OprD, либо за счет выработки металло-бета-лактамаз [12].

В коллекции бактериальных культур было выявлено 55 (25,6%) штаммов *P. aeruginosa*, одновременно устойчивых к имипенему и меропенему. Для подтверждения возможной продукции ими металло-бета-лактамаз класса В, они изучались в подтверждающем фенотипическом тесте - “метод двойных дисков”. Этот метод позволяет обнаружить продукцию металло-бета-лактамаз класса В по наличию расширенной зоны подавления роста вокруг диска с карбапенемами (меропенем и/или имипенем) напротив диска, содержащего ЭДТА (синергизм отмечается в участке пересечения зон диффузии двух дисков, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга). ЭДТА ингибирует активность указанных ферментов за счет связывания иона цинка, “сериновые” бета-лактамазы при этом не ингибируются (рис. 2, 3).



Рисунок 2.

Результат фенотипического скрининга нозокомиального резистентного к карбапенемам штамма *P. aeruginosa* на продукцию металло-бета-лактамаз (MBL (+) - появление зоны ингибирования роста между дисками, содержащими карбапенемы и ЭДТА).



Рисунок 3.

Результат фенотипического скрининга нозокомиального резистентного к карбапенемам штамма *P. aeruginosa* на продукцию металло-бета-лактамаз (MBL (-) - отсутствие зоны ингибирования роста между дисками, содержащими карбапенемы и ЭДТА).

В результате проведенной экспериментальной работы были обнаружены 19 (8,8%) штаммов *P. aeruginosa*, у которых выявлялся синергизм между карбапенемами и ЭДТА в подтверждающем тесте. При этом, география распространения штаммов *P. aeruginosa* – продуцентов металло-бета-лактамаз подкласса В1 оказалась достаточно широкой: лечебно-профилактические учреждения Центрального Федерального округа (Москва, Ярославль), Уральского Федерального округа (Екатеринбург, Магнитогорск) и Сибирского Федерального округа (Омск, Томск).

В Швейцарии на долю госпитальной инфекции органов дыхания, возбудителем которой является синегнойная палочка, приходится примерно 47%, в то время как в нашей работе – 42% [2]. Однако частота выявления нозокомиальной синегнойной хирургической инфекции в нашем исследовании (25%) значительно превышает таковую, полученную зарубежными авторами, и составила в Швейцарии 6,8%, в США – около 10% [2, 5]. Поскольку *P. aeruginosa*, колонизирующая кожные покровы промежности и подмышечных впадин, слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, может в дальнейшем стать этиологическим фактором внутрибольничных инфекций, необходима тщательная дифференцировка от случаев колонизации.

Исследование чувствительности к антибиотикам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* имеет большое практическое значение, так как может служить ориентиром при выборе антибактериальных препаратов для эмпирической терапии.

Устойчивость штаммов *P. aeruginosa* ко всем антипсевдомонадным антибиотикам является терапевтической проблемой у больных с внутрибольничной инфекцией, как в России, так и во всем мире. Так, уровень резистентности к карбапенемам, которые на сегодняшний день являются наиболее активными антипсевдомонадными средствами, составил более 50%, что значительно выше показателей, полученных в многоцентровом исследовании MYSTIC, где устойчивость к имипенему у штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных, находившихся на лечении в ОРИТ, составила 44,9%, а к меропенему – 29,1% [6]. Кроме того, показатели устойчивости среди штаммов синегнойной палочки к цефалоспорином III и IV поколений (цефтазидим, цефоперазон и цефепим) в нашей работе превышали таковые зарубежных исследований [2, 5, 6]. Также необходимо учесть, что значения МПК ингибиторозащищенных цефалоспоринов (цефтазидим/клавуланат и цефоперазон/сульбактам) мало отличались от величин МПК не комбинированных с ингибиторами препаратов.

Основной механизм устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к бета-лактамам, скорее всего, – продукция хромосомных и плазмидных металло-бета-лактамаз подкласса В1. Клиническое значение металло-бета-лактамаз связано с их субстратной специфичностью (разрушают природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины всех поколений и карбапенемы). Ингибиторами металло-бета-лактамаз являются тиоловые и хелатные соединения, такие как ЭДТА, которые не инактивируются клавуланатом, сульбактамом и тазобактамом. Перечисленным выше свойствам в нашей работе соответствует почти десятая часть всех исследованных штаммов *P. aeruginosa*.

Более детальное представление о распространении металло-бета-лактамаз можно получить при анализе результатов исследования SENTRY, в котором изучается глобальное распространение антибиотикорезистентности среди клинически значимых бактерий. Начиная с 2001 года, в рамках этого исследования был начат скрининг на наличие данных ферментов среди грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам [13]. Так, в Италии частота устойчивости *P. aeruginosa* к имипенему составила 16,7%, среди устойчивых штаммов 39,1% продуцировали металло-бета-лактамазы. В Японии в период с 1998 по 2002 гг. устойчивыми к карбапенемам оказались 38% штаммов *P. aeruginosa*, среди них металло-бета-лактамазы были выявлены в 10,8% случаев [14]. В Латинской Америке частота устойчивости к имипенему составила 44,8%, при этом среди устойчивых штаммов в 19,7% случаев были обнаружены гены металло-бета-лактамаз.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ

При исследовании антибиотикочувствительности *P. aeruginosa* основное внимание уделяют бета-лактамам антибиотикам как препаратам первой линии, активность же аминогликозидов и фторхинолонов определяют для выбора более эффективного препарата как компонента комбинированной антимикробной терапии. Нами выявлена высокая частота резистентности штаммов *P. aeruginosa* к аминогликозидам (82,5% для гентамицина и 50,2% для амикацина) и фторхинолонам (75,8% для ципрофлоксацина). При этом эти данные значительно превышают соответствующие данные, полученные в Европе и США.

ВЫВОДЫ:

1. В подавляющем большинстве (98,1%) случаев этиологическим агентом нозокомиальных инфекций, вызванных бактериями из рода *Pseudomonas*, была *P. aeruginosa*.
2. Среди выявленных фенотипов антибиотикорезистентности у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* доминировал панрезистентный (т.е. устойчивый ко всем включённым в исследование антимикробным препаратам).
3. Карбапенемные антибиотики – имипенем и меропенем являлись наиболее активными препаратами в отношении исследованных нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*. Однако более половины изолятов синегнойной палочки (56,4% для имипенема и 58,1% для меропенема) имели промежуточный или высокий уровень устойчивости.
4. Фенотипический скрининг потенциальных продуцентов металло-бета-лактамаз выявил 8,8% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, у которых отмечен синергизм между карбапенемами и ЭДТА в подтверждающем тесте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Стецюк О.У., Кречикова О.И., Суина З.М., Андреева А.С. (2002) Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., **4**, 379-390.
2. Bergen G., Shelhamer J. (1996) Infect. Dis. Clin. North Am., **10**, 297–326.
3. Сидоренко С.В. (2003) Клин. фармакол. и терапия, **2**, 1–7.
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. и др. (2005) Сопровод. терапия в онкологии, **1**, 17 – 25.
5. Bonfiglio G., Laksai Y., Franceshini N., Amicosante G., Nicoletti G. (1998) Chemotherapy, **44**, 305–312.
6. Goosens H. (2003) СМІ, **9**, 980–983.
7. Bush K., Jacoby G., Medeiros A. (1995) Antimicrob. Agents Chemother., **39**, 1211-1233.
8. Bradford P. (2001) Clin. Microbiol. Rev., **14**, 933-951.
9. Hall B., Salipante S., Barlow M. (2003) J. Mol. Evol., **57**, 249-254.
10. NCCLS. (1999) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighth Informational Supplement. NCCLS document M100–S9. NCCLS, Wayne, PA.
11. NCCLS. (1998) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighth Informational Supplement. NCCLS document M100–S8. NCCLS, Wayne, PA.
12. Livermore D.M. (2002) Clin. Infect. Dis., **34**, 634-640.
13. Jones R., Biedenbach D., Sader H., Eritshe T., Toleman M., Walsh R. (2005) Diagn. Microbiol. Infect. Dis., **51**, 77-84.
14. Jones R., Deshpande L., Bell J., Turnidge J., Kohno S., Hirakata Y., Ono Y., Miyazawa Y., Kawakama S., Inoue M., Hizata Y., Toleman M. (2004) Diagn. Microbiol. Infect. Dis., **49**, 289-294.

Поступила: 26. 09. 2007.

**SPREADING AND MECHANISMS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF
MICRO-ORGANISMS, PRODUCING BETA-LACTAMASES.
PHENOTYPICAL SCREENING MBL PRODUCERS (CARBAPENEMASES B1) AMONG STRAINS
OF *PSEUDOMONAS* GENUS, ISOLATED IN CASES OF NOSOCOMIAL INFECTIONS**

D.V. Ivanov, A.M. Egorov

Russian Medical Academy Postgraduate Training. Nagatinskaya ul., 3a, Moscow, 117105 Russia;
tel.: (499) 611-20-20, cell: +7-903-826-23-83; fax: (499) 611-42-38; e-mail: dmv1303@yandex.ru

Intrahospital strains (215) of bacterial genus *Pseudomonas* isolated from patients of 30 Medical centers of 15 Russian regions have been investigated for antibiotic resistance. The bacterial cultures resistant to imipenem and/or meropenem were considered as metallo-beta-lactamase (MBL) producers. Production of subclass B1 MBL (carbapenemases) was evaluated by means of the double-disk approximation test using MBL inhibitor, EDTA. There were 55 *P. aeruginosa* strains (25.6%) resistant to imipenem and meropenem simultaneously; 19 isolates (8.8%) of *P. aeruginosa* were characterized by synergism between carbapenem and EDTA. The subclass B1 MBL producers are widely distributed in the intrahospital strain obtained from Moscow, Yaroslavl, Ekaterinburg, Omsk, and Tomsk hospitals.

Key words: intrahospital infections, *Pseudomonas spp.*, antibiotic resistance, phenotyping, screening, blue pus rod bacterium, metallo-beta-lactamases.