

Роль микробиологической службы в обеспечении эффективной антибиотикотерапии на современном этапе*

М. С. Поляк, д.м.н., проф.

ЗАО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии» (НИЦФ), г. Санкт-Петербург

The role of bacteriological service in providing the effective antibiotic therapy today

M. S. Polyak

Scientific-research centre for Pharmatherapy, St.-Petersburg, Russia

*Настоящая статья является сокращенным вариантом доклада, сделанного автором на Всероссийской конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» (Москва, 2014 г.).

Резюме

Число полирезистентных к антибиотикам штаммов бактерий неуклонно увеличивается. В то же время поиск новых антимикробных препаратов, способных преодолеть устойчивость, сегодня неэффективен. В результате терапия многих инфекций часто является трудной, порой неразрешимой задачей. Микробиологическая служба клинических учреждений способна оказать существенное влияние на преодоление устойчивости возбудителя и повышения эффективности антибиотикотерапии. При исследовании возбудителей тяжелых заболеваний необходимо использовать определение МПК и адекватно интерпретировать их с учетом особенностей фармакокинетики антибиотиков. Важную информацию для терапии септических процессов дает определение МБК (летального действия) препаратов. Широко распространенное сочетанное применение антибиотиков должно базироваться на лабораторных данных. Внедрения специальных методик требуют определение ванкомицинрезистентности энтерококков, образования широко-спектральных бета-лактамаз грамотрицательными бактериями, метициллинрезистентности стафилококков. При лечении тяжелых болезней необходимо непосредственное участие микробиолога в лечебном процессе.

Ключевые слова: антимикробные средства, чувствительность, резистентность, МПК, МБК, бета-лактамазы.

Summary

The number of multi-resistant bacteria increases rapidly. It fails to create the new antimicrobials in recent years. The therapy of infectious diseases is often a difficult task. Bacteriological service is able to remarkably improve the effectiveness of antibiotic therapy. All round testing of pathogen is necessary for this purpose. In this article the need for MIC and MBC determination during therapy of serious diseases and estimation of pathogen sensitivity to combined effect of antibiotics, as well as detection of beta-lactamase production by gram negative bacteria are discussed.

Key words: antimicrobial agents, susceptibility, resistance, MIC, MBC, beta-lactamases.

Одной из главных и наиболее тревожных проблем современной противомикробной терапии является антибиотикорезистентность возбудителей заболеваний человека. Именно она породила поток публикаций, в которых не без оснований утверждается, что человечество сползает в доантибиотическую эру, что все успехи медицины в борьбе с инфекциями бактериальной и грибной природы могут оказаться утеряны [1, 2]. К сожалению, последняя публикация ВОЗ (2014 год) лишь подтверждает реальность этих опасений [3]. Речь идет уже не просто об устойчивости микроорганизмов к отдельным антибиотикам, а о множественной резистентности (полирезистентности и даже панрезистентности), резко ограничивающей круг тех антимикробных препаратов, которые могут быть применены в терапевтических целях, заставляющей зачастую

использовать не самые активные или далеко не безопасные для человека антибиотики [4, 5]. Но сказанное лишь одна сторона проблемы. Не менее тревожен и тот факт, что катастрофически убывает число новых антимикробных соединений с оригинальным механизмом действия на микробную клетку. А ведь именно с их помощью благодаря новым антибиотикам с иным механизмом действия многие десятилетия успешно преодолевали антибиотикоустойчивость бактерий. Сегодня о смене поколений антибиотических препаратов говорить не приходится, фактически их нет.

Возникает закономерный вопрос, что делать в подобной ситуации. Его обсуждают на разных уровнях, в том числе самых высоких, но, к сожалению, сколь-нибудь эффективных решений пока не предложено [6]. Положение продолжает ухудшаться.

Естественно, что выход может быть найден только на основе целенаправленной деятельности многих служб и медицинского, и иного профиля. Однако не будет преувеличением сказать, что значительный вклад может (и должна) внести в решение проблемы антибиотикорезистентности лабораторная микробиологическая служба лечебных учреждений. И сделать это она способна на основе существенной переориентации и расширения сферы своей деятельности. Для этого есть ряд очевидных предпосылок. Не вызывает сомнений, что возникновению и распространению резистентных (полирезистентных в том числе) штаммов бактерий и грибов способствует интенсивное применение антимикробных препаратов. В наше время обширных операций, трансплантации органов, применения цитостатических средств, ради-

оционной терапии и многих других сложных пособий, наконец, старения населения и т. п. потребность в мас-сированной, длительной, повторной антибиотикотерапии существенно возросла, а отсюда и особо благоприятные условия для возникновения устойчивости возбудителя. Недаром с ней, как правило, чаще всего изначально встречаются в отделениях интенсивной терапии, в тех стационарах, где больные с обширными поражениями тканей длительно пребывают на больничной койке. Многократно доказано, что чем точнее выбран для терапевтических целей антимикробный препарат (-ы), чем более чувствителен микроб к назначенному антибиотику, тем более эффективен лечебный процесс, тем менее вероятно возникновение устойчивости микроба. И наоборот, плохо обоснованный, случайный выбор лекарственного средства создает условия для негативного исхода заболевания, длительной противомикробной терапии и, как следствие, резистентности патогена к антибиотикам.

Ответить на вопрос, какой антибиотик или какие антибиотики (их сочетания) наиболее рациональны, какие из них способны в каждом конкретном случае обеспечить максимально возможный лечебный эффект, может только микробиологическая служба лечебного учреждения. Подчеркнем, только лаборатория в состоянии дать объективное обоснование для выбора оптимального антимикробного лекарственного средства. В наше время полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам, когда речь идет о лечении тяжелых больных с инфекционной патологией, по сути, полноценное микробиологическое исследование — это решение вопроса о человеческой жизни. Как бы претенциозно это не звучало, но это действительно так.

Однако в свою очередь и микробиологическая служба должна в полной мере отвечать требованиям сегодняшнего дня. Для этого микробиолог должен использовать весь возможный арсенал доступных методических приемов, позволяющий разносторонне, неформально оценить возможность воздействия ан-

тимикробных лекарственных средств на возбудителя заболевания. Когда речь идет о терапии тяжелых больных, определение чувствительности микроба к антибиотикам — это в лучшем случае лишь ориентировочная вводная информация. Фактически она должна быть существенно шире и, что важно, индивидуальна для каждого больного [7, 8, 9].

Установив родовую и видовую принадлежность микроба, возбудителя заболевания, микробиолог сразу может определить круг тех антимикробных препаратов, которые адекватны его конститутивной чувствительности к антибиотикам. Теперь задача состоит в том, чтобы исключить те противомикробные средства, к которым возбудитель вторично (индуцированно) резистентен. В подавляющем большинстве случаев для этой цели используют так называемый диск-диффузионный метод. Это мировая практика. Если инфекционная патология не представляет угрозы для жизни больного, с этим можно согласиться. Та ориентировочная информация (часто запоздалая, ненужная), которую при этом получают, чаще всего достаточна. В этом случае уместно, скорее, ставить вопрос об ограничении сплошь и рядом ненужных микробиологических исследований, препятствующих полноценному выполнению лабораторной службой ее функций. Иное дело, когда объектом изучения является возбудитель тяжелой патологии, когда результат исследования его чувствительности (резистентности) способен самым радикальным образом повлиять на эффективность антибиотикотерапии. В этой связи уместно вспомнить, какова цена исследования, выполненного «методом дисков» [10]. Критерий чувствительности микроба, установленный таким образом, это не более чем эквивалент минимальной подавляющей концентрации (МПК), определенной методом серийных разведений. К тому же это не только вторичный, но и (в отличие от МПК) лишь качественный показатель. Даже в стандартах, регламентирующих установление зависимости между подавляющими концентрациями и диаметрами зон

подавления роста микроба вокруг дисков с антибиотиками, допускается возможность 10% ошибок, в том числе существенных. Специальные исследования показали, что число расхождений между первичным показателем (МПК) и вторичным (диаметром зоны подавления роста микроба) может быть значительно большим: в трети случаев диск-диффузионный метод не обеспечивает получения достоверных данных. В этой связи метод серийных разведений при оценке чувствительности к антибиотикам возбудителей тяжелых заболеваний представляется и более надежным, и более информативным, ведь МПК — это количественный показатель чувствительности. Зная ту концентрацию, которая необходима для подавления репродукции микроба, ее можно сравнить с фармакокинетическими показателями, тем количеством антибиотика, которое достижимо в организме человека при его введении больному в той или иной дозе. Такой возможности в последние годы уделяют особое внимание. Множественная резистентность бактерий к антибиотикам порождает ситуацию, при которой круг противомикробных препаратов, пригодных для лечебных целей, может оказаться крайне узким или включать только малоэффективные средства. Одним из реальных решений в этом случае является применение в больших дозах антибиотиков с ограниченным прямым токсическим действием (антибиотиков широкого дозирования). К их числу принадлежат, прежде всего, пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, пиперациллин и др.). В ряде случаев могут быть использованы в больших дозах цефалоспорины и фосфомицин. Цель очевидна — создать в организме больного такие концентрации антибиотика, которые позволили бы преодолеть резистентность возбудителя. Но подобное решение возможно только при том условии, если степень резистентности микроба к малотоксичным антибиотикам невелика, если соотношение МПК и фармакокинетических показателей это позволяет. К такой практике в наши дни прибегают при терапии инфекций, вызванных метициллинре-

зистентными стафилококками, ванкомициноустойчивыми энтерококками, бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими широкоспектральные бета-лактамазы (бета-лактамазы расширенного спектра, AmpC бета-лактамазы и особенно карбапенемазы), а также множественно устойчивыми так называемыми неферментирующими бактериями (родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*). Очевидно, что решающую роль в данном случае играет лабораторная служба. Именно она (и только она) способна определить, какие антибиотики в каких дозах способны обеспечить подавляющее действие на возбудителя. Для этого необходимо определить МПК.

Но это лишь первый шаг. Напомним, что речь идет о тяжелых больных, а МПК — это показатель возможного подавления антибиотиком способности микроба к репродукции, но не его жизнеспособности. Современная антимикробная химиотерапия базируется на синергидном действии двух факторов: внешнего, антибиотиков, и защитных сил самого больного, его иммунитета. Если несколько упростить, первый ингибирует физиологические процессы в микробной клетке, а второй оказывает летальное действие. Но у больных с тяжелым инфекционным процессом, при сепсисе, эндокардите, обширных деструктивных процессах в тканях, у пожилых людей, при применении массивной фармакотерапии и во многих других ситуациях иммунитет больного в лучшем случае не оптимален, а часто в значительной степени подавлен. Второй фактор борьбы с микробом возбудителем исключается, он «не работает». А это значит, что микроб, пережив антибиотическую атаку и сохранив жизнеспособность, в состоянии вновь привести к обострению патологического процесса. В немалой степени этому способствует селекция резистентных к антибиотику клеток. Она типична для подобной ситуации. Вот почему при тяжелых заболеваниях функцию подавления уже не репродукции, а жизнеспособности микроба должен реализовать антимикробный препарат. Однако для этого надо иметь

представление о летальном (бактерицидном) действии антибиотика на возбудителя.

Существует достаточно давно установленный критерий бактерицидности препарата. Его обозначают как минимальная бактерицидная концентрация (МБК). По сути, это характеристика чувствительности микроба к антибиотикам, которая позволяет судить о том, реально или не реально, используя антимикробный препарат в допустимой дозе, создать в организме больного такие его концентрации, которые позволили бы убить возбудителя, санировать ткани. Переоценить такую информацию для лечебных целей трудно. Справедливо мнение, что при терапии сепсиса, других тяжелых септических процессов важно установить не МПК, а МБК, ориентироваться при выборе антибиотика на чувствительность возбудителя к его летальному, а не подавляющему действию. Естественно, что подобную информацию можно получить только путем лабораторных исследований. Только микробиолог способен ответить на вопрос о перспективе достижения бактерицидного действия при введении того или иного антибиотика больному и какова та его доза, которая в данном случае необходима. Важно подчеркнуть, что речь не идет о каком-то сложном анализе. Определение МБК — это технически традиционное микробиологическое исследование. Оно включает, как первый этап, определение МПК методом серийных разведений в жидкой питательной среде с последующим, как второй шаг, мерным высевом из пробирок с отсутствующим видимым ростом на плотную питательную среду. Детали исследования стандартизованы и опубликованы, в том числе в отечественных изданиях [8].

Клиническая практика диктует необходимость еще одного микробиологического исследования, целесообразность которого напрямую связана с предупреждением и преодолением полирезистентности возбудителей заболеваний. Речь идет о лабораторном обосновании антибиотикотерапии сочетанием этиотропных препаратов. Применение одновременно двух или даже более

антибиотиков для терапии тяжелой инфекционной патологии является широко распространенным явлением. Более того, сочетанная антибиотикотерапия сегодня — это требование многих стандартов, как зарубежных, так и отечественных, в которых речь идет о лечении сепсиса, эндокардита, ряда гнойных и гнойносептических заболеваний. Если исключить некоторые показания к сочетанной антибиотикотерапии, обоснованность которых сомнительна или не выдержала испытания временем, то основанием могут быть названы эмпирическое назначение антимикробных препаратов при отсутствии данных о возбудителе заболевания, смешанная микрофлора с разной чувствительностью ассоциантов к антибиотикам, применение антимикробных средств для предупреждения резистентности микроба (-ов) и, наконец, как основной довод, достижение синергидного действия, в том числе бактерицидного. Последнее показание к сочетанной антибиотикотерапии обсуждается наиболее широко, с ним связывают и возможность обеспечения клинического эффекта, и преодоление устойчивости возбудителя, особенно при его полирезистентности.

Очевидно, что во всех случаях обоснованная комплексная антибиотикотерапия реальна только при наличии лабораторных данных. Сочетанное действие антибиотических препаратов на микробную популяцию способно привести к весьма разным результатам, как благоприятным для лечебного процесса, так и к неприемлемым [10]. Синергидный (потенцированный) эффект проявляется только при сочетании достаточно узкого круга антибиотиков в определенном диапазоне их концентраций, которые зависимы от чувствительности штамма возбудителя к взятым вместе препаратам. То есть искомое потенцированное действие далеко не обязательно. Сочетанная антибиотикотерапия может ограничиться суммарным (аддитивным) действием на микробную популяцию, что в практическом плане приемлемо. Но оно может быть индифферентным, когда лечебное действие оказывает только один взятый

в сочетании антибиотиков, а другой препарат функционирует лишь как повреждающий (больного) агент. Но и это не самое худшее. Куда более опасен антагонизм в действии двух антибиотиков. Конкурентное действие — это реальность. Оно достаточно хорошо изучено *in vitro* и в эксперименте. Однако его трудно выявить в клинике, впрочем, как и синергидное действие. Лечение тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, резко осложнило проблему выбора надежных сочетаний антибиотиков, таких, которые бы обеспечивали потенцированное действие, и которые не были бы конкурентны. Традиционная практика назначения бета-лактамов с аминогликозидами сегодня не выдерживает критики в силу достаточно частой и значительной устойчивости бактерий как к той, так и к другой группе антибиотиков. Уместно в этой связи вспомнить о метициллинрезистентных стафилококках, об эшерихиях и других грамотрицательных микроорганизмах сем. *Enterobacteriaceae*, образующих бета-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы и т.д. В такой ситуации только микробиологическая служба способна определить чувствительность микроба к сочетанию антибиотиков, дать прогноз о возможности проявления как синергидного, так и антагонистического действия, рекомендовать дозу каждого из антибиотиков, необходимую для создания их концентраций, способных обеспечить потенцированный эффект.

Микробиологическое обоснование выбора двух антибиотиков для их совместного применения базируется на использовании специальных методик, которые в мировой практике прошли достаточную проверку и вошли в соответствующую методическую документацию. Технически они не сложны, традиционны для бактериологов, не требуют больших временных и материальных затрат. Наиболее применяемы и стандартизованы две методики. Первая получила название «метод шахматной доски». В отечественной литературе ее часто называют перекрестным

титрованием. Суть методики заключается в определении МПК каждого антибиотика в отдельности и их сочетаний, взятых в последовательно убывающих концентрациях то первого, то второго препарата. По несложной формуле определяют индекс сочетанного действия антибиотиков на микробную популяцию (синергидное, индифферентное, антагонистическое) [8].

Другой метод позволяет оценить бактерицидное действие двух антибиотиков, взятых вместе, в сравнении с таким же действием каждого из них. Оно оценивается во времени, поэтому о преимуществе двух антибиотиков судят не только по подавлению жизнеспособности клеток, но и по скорости наступления летального эффекта. Технически проведение исследования не сложно, оно доступно для любой микробиологической группы клинической лаборатории, но требует определенных временных затрат, что связано с необходимостью повторных посевов в течение суток.

Таким образом, терапия тяжелых инфекций может потребовать от микробиологической службы три варианта определения чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам:

- подавляющего действия антибиотиков, в том числе с установлением МПК основных лечебных препаратов (которых, как правило, немного — два–три);
- бактерицидного действия основных антибиотиков;
- сочетанного действия совместимых антибиотических лекарственных средств.

Однако это пусть важная, но лишь часть тех исследований, необходимая в которых диктует множественная устойчивость к антибиотикам возбудителей заболеваний человека. Существующие так называемые фенотипические методы определения чувствительности бактерий к противомикробным препаратам сегодня достаточно часто не обеспечивают выявления резистентности к ним микроба. Ни метод серийных разведений, ни диск-диффузионный метод далеко не всегда позволяют устано-

вить метициллинрезистентность стафилококков, ванкомицинрезистентность энтерококков, устойчивость к бета-лактамам антибиотикам многих грамотрицательных бактерий, в том числе семейства кишечных и так называемых неферментирующих бактерий. И это далеко не полный перечень. Особо следует упомянуть ту устойчивость грамотрицательных бактерий, которая является следствием продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), AmpC бета-лактамаз (AmpC БЛ) и карбапенемаз (КП). Среди последних особо следует упомянуть металло-бета-лактамазы [8, 11]. Внимание к этим трем группам гидролаз не случайно, оно определяется рядом причин. Их синтез микроорганизмами резко ограничивает (БЛРС, AmpC БЛ) или исключает (КП) возможность клинического применения бета-лактамов антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, монобактамов), которые являются основной группой лекарственных средств для лечения многих тяжелых заболеваний, включая сепсис и эндокардит.

Устойчивость грамотрицательных бактерий к этой группе антибиотиков очень часто является отражением множественной резистентности, включающей не только бета-лактамы, но и аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, хлорамфеникол и др. Образование перечисленных выше бета-лактамаз, особенно КП, бактериями семейства кишечных и так называемыми неферментирующими бактериями приобретает все большее распространение, число устойчивых штаммов неуклонно растет. Наконец, что особо важно, резистентность микроорганизмов, образующих БЛРС, AmpC БЛ и КП, к антибиотикам, при всей ее специфичности, можно и должно диагностировать. Для этого существуют специальные методики, достаточно простые и доступные любой клинической лаборатории. Диагностика БЛРС вошла в отечественную распорядительную документацию, правда, в редуцированном виде. Методики выявления других бета-лактамаз еще требуют

внедрения в отечественную практику. Методология выявления БЛРС, AmpC БЛ и КП при всей ее простоте тем не менее предполагает специальную подготовку микробиологической службы, стандартизацию и в отдельных случаях определенное материальное обеспечение. Существуют ориентировочные («скрининговые») и подтверждающие методы определения ферментообразования [7, 12]. Первые рекомендуют использовать достаточно широко, когда объектом исследования является штамм, устойчивый к нескольким другим антибиотикам (любой группы, в том числе не принадлежащим к бета-лактамам), а также, если микроб выделен от больного, длительно и повторно леченного бета-лактамами антибиотиками. Показанием могут служить эпидемиологические исследования в данном лечебном учреждении или конкретном регионе, если они свидетельствуют о неблагоприятии с распространением устойчивых к антибиотикам бета-лактаманной структуры микроорганизмов. Значимость «скрининговых» методик установления ферментообразования, необходимость их системного применения споров не вызывают. Определенная дискуссия ведется вокруг того, какие методы использовать для окончательного подтверждения продукции возбудителем БЛРС, AmpC БЛ и особенно карбапенемаз. Существует, по меньшей мере, три варианта методик:

- с применением специфичных ингибиторов каждой из названных групп ферментов;
- выявление бета-лактамаз по подавлению (или его отсутствию) роста микроба-свидетеля, чувствительного к действию того или иного бета-лактаманного препарата;
- и наконец, с помощью биохимического тестирования роста микроба в присутствии антибиотика.

Последний методический прием реализуется с помощью специальных наборов и пока применяется редко. Его эффективность еще требует накопления подтверждающих данных. Зато не вызывает сомнений целесообразность использования в диагно-

стических целях клавулановой кислоты, которая является избирательным ингибитором БЛРС, но не AmpC БЛ и КП. Такими же свойствами обладают тазобактам и сульбактам. Клоксациллин и некоторые соли борониевых кислот селективно подавляют активность AmpC БЛ, но не ингибируют другие группы ферментов. Наличие в молекуле металло-бета-лактамаз цинка (его нет в структуре других бета-лактамаз) определило высокую избирательность как их ингибиторов, хелатообразующих агентов, в первую очередь доступной и высокоактивной натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, более известной по аббревиатуре ЭДТК (или, в английской транскрипции, EDTA). Металло-бета-лактамазы — наиболее распространенные карбапенемезы. Но есть и другие ферменты, обладающие гидролитическим действием на карбапенемы, также как и на другие антибиотики бета-лактаманной структуры. В их активном центре нет металла, это сериновые гидролазы. Вот для них специфичных, пригодных для диагностических целей ингибиторов пока не предложено. Поэтому представляется несколько искусственным противопоставление одних методик определения бета-лактамаз другим. В частности, вариант «со свидетелем», в том числе включенный в некоторые зарубежные стандарты Hodge test, является не конкурентным для ингибиторов, а еще одним достаточно информативным методом. В сложной ситуации с выявлением бета-лактамаз его целесообразно использовать совместно с ингибиторами ферментов. Чем больше будет применяться методик, тем вероятнее выявление скрытой способности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и так называемых неферментирующих бактерий к продукции бета-лактамаз, в том числе карбапенемаз. Клиническую значимость результатов такого тестирования переоценить невозможно.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что роль лабораторной службы в обосновании надежной, максимально выверенной антибиотикотерапии сегодня не просто важна. Заключение врача-микробиолога, исследовавшего

возбудителя тяжелой инфекции, это, по сути, единственный объективный критерий для оптимального выбора антимикробного препарата, его дозы и режима введения больному. Других просто нет. Но для этого исследователь должен владеть всеми доступными методами, позволяющими судить о возможности воздействия антибиотиков на микроб. И не просто владеть, а трезво оценивать их необходимость, информативность и надежность в каждом конкретном случае. В свою очередь, для этого надо знать больного, быть неформальным участником лечебного процесса. Врач-лаборант, врач-микробиолог — это прежде всего врач, остальное — только специализация.

Список литературы

1. Boucher H., Talbot G., Bradley J. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. // *Clin. Infect. Dis.* — 2009, — vol. 48, n. 1, — p. 1–12.
2. Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009, — vol. 64, suppl. 1, — p. 29–36.
3. Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance. World Health Organization. 2014, — 257 p.
4. Falagas M., Bliziotis A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* — 2007, vol. 29, n. 7, — p. 630–636.
5. Hsu A., Tamma P. Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children. // *Clin. Infect. Dis.* — 2014, — vol. 58, n. 10, — p. 1439–1448.
6. IDSA. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011, vol. 52, suppl. 5, — p. 397–428.
7. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistance of clinical and/or epidemiological importance. // 2013, — 40 p.
8. Поляк М. С. Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. // *Спб.* — 2012, — 255 с.
9. Livermore D., Andrews J., Hawkey P. et al. Are susceptibility tests enough or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2012, — vol. 67, n. 7, — p. 1569–1577.
10. Поляк М. С. Антибиотикотерапия. Теория и практика. // *Спб.* — 2010, — 424 с.
11. Bush K., Jacoby G. Updated Functional Classification of beta-Lactamases. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010, — vol. 54, n. 3. — p. 969–976.
12. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. M100-S24. // *CLSI*, — 2014, — 219 p.

