

# Характеристика етіологічної структури та генотипово детермінованої фенотипової резистентності до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами

О. А. Назарчук

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

**Ключові слова:** антибіотики, інфекційні ускладнення, критичні стани, опіки, ПЛР, резистентність.

**Запорізький медичний журнал.** – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 344–348

**DOI:** 10.14739/2310-1210.2018.3.130458

**E-mail:** nazarchukoa@gmail.com

**Мета роботи** – дослідити генотипово зумовлену фенотипову резистентність до карбапенемів грамнегативних мікроорганізмів, що виділені від пацієнтів із критичними станами.

**Матеріали та методи.** Дослідили мікробну етіологію інфекційних ускладнень у пацієнтів із критичними станами (n = 726). У 2011–2016 рр. виділили та ідентифікували 933 клінічні штами збудників інфекційних ускладнень від хворих із важкими опіками (n = 435) і від пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії (n = 291) різних лікувальних закладів. Вивчили чутливість клінічних ізолятів мікроорганізмів до антибіотиків стандартними мікробіологічними методами (наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.). Аналіз результатів визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків виконали відповідно до рекомендацій Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules). Для грамнегативних бактерій, котрі резистентні до карбапенемів, здійснили молекулярно-генетичне дослідження механізмів резистентності, детермінованої наявністю генів VIM, методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу».

**Результати.** Встановили, що грамнегативні мікроорганізми (*Acinetobacter spp.* – 36,3 %; *P. aeruginosa* – 31,7 %; *Enterobacter spp.* – 13,5 %; *Proteus spp.* – 7,9 %; *E. coli* – 3,8 %; *K. pneumoniae* – 3,6 % тощо) становили чималу частку у структурі збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами. У штамів *A. baumannii* (67 %) встановили фенотипову резистентність до більшості антибіотиків, зокрема до карбапенемів (до 63,2 %). Поліантибіотикорезистентність виявили і в *P. aeruginosa* (72 %), для третини штамів цього збудника властива фенотипова стійкість до карбапенемів. Протягом поглибленого дослідження молекулярно-генетичних детермінант реалізації механізмів резистентності до β-лактамних антибіотиків серед клінічних штамів грамнегативних бактерій встановили VIM-зумовлену резистентність до карбапенемів у *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

**Висновки.** Ентеробактерії, неферментуючі грамнегативні мікроорганізми (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), котрі є провідними збудниками інфекційних ускладнень у пацієнтів із важкими опіками та критичними станами, фенотипово проявляють низьку чутливість до карбапенемів, що в 12,3 % генетично зумовлена експресією генів VIM.

**Ключевые слова:** антибиотики, инфекционные осложнения, критические состояния, ожоги, ПЦР, резистентность.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 344–348

## Характеристика етіологічної структури та генотипово детермінованої фенотипової резистентності до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хворих із критичними станами

О. А. Назарчук

**Цель работы** – исследовать генотипически обусловленную фенотипическую резистентность к карбапенемам грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов с критическими состояниями.

**Материалы и методы.** Изучили микробную этиологию инфекционных осложнений у пациентов с критическими состояниями (n = 726). Всего в 2011–2016 г. выделены и идентифицированы 933 клинических штамма возбудителей инфекционных осложнений от больных с тяжелыми ожогами (n = 435) и от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (n = 291) различных лечебных учреждений. Исследована чувствительность клинических изолятов микроорганизмов к антибиотикам стандартными микробиологическими методами (приказ МЗ Украины № 167 от 05.04.2007 г.). Анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по изучению чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST Expert rules). Для грамотрицательных бактерий, резистентных к карбапенемам, проведено молекулярно-генетическое исследование механизмов резистентности, детерминированной наличием генов VIM, методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени».

**Результаты.** Установлено, что грамотрицательные микроорганизмы (*Acinetobacter spp.* – 36,3 %; *P. aeruginosa* – 31,7 %; *Enterobacter spp.* – 13,5 %; *Proteus spp.* – 7,9 %; *E. coli* – 3,8 %; *K. pneumoniae* – 3,6 % и др.) занимали значительную долю в структуре возбудителей инфекционных осложнений у больных с критическими состояниями. Для штаммов *A. baumannii* (67 %) установлена фенотипическая резистентность к большинству антибиотиков, в частности к карбапенемам (до 63,2 %). Полиантибиотикорезистентность обнаружена и у *P. aeruginosa* (72 %), для трети штаммов данного возбудителя характерна фенотипическая устойчивость к карбапенемам. Углубленным исследованием молекулярно-генетических детерминант реализации механизмов резистентности к β-лактамам среди клинических штаммов грамотрицательных бактерий установлена VIM-обусловленная устойчивость к карбапенемам у *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

**Выводы.** Энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), которые являются ведущими возбудителями инфекционных осложнений у пациентов с тяжелыми ожогами и критическими состояниями, фенотипически проявляют низкую чувствительность к карбапенемам, которая в 12,3 % генетически обусловлена экспрессией генов VIM.

## Characterization of the etiological structure and genotypically determined phenotypic resistance to carbapenems of infectious complications leading pathogens in critically ill patients

O. A. Nazarchuk

**The aim** is to investigate the genotypically determined phenotypic resistance to carbapenems of gram-negative microorganisms isolated from patients with critical states.

**Material and methods.** Microbiological etiology of infectious complications in critically ill patients ( $n = 726$ ) was investigated. In total, during the years 2011–2016, 933 clinical strains of infectious complications pathogens from patients with severe burns ( $n = 435$ ) and from patients treated in intensive care units ( $n = 291$ ) were isolated and identified. The sensitivity of microorganisms clinical isolates to antibiotics was investigated by means of the standard microbiological methods. In gram-negative bacteria resistant to carbapenems, a molecular genetic study of mechanisms of resistance, determined by the presence of VIM genes, was carried out using the method of real-time polymerase chain reaction.

**Results.** Studies have shown that gram-negative microorganisms (*Acinetobacter spp.* – 36.3 %, *P. aeruginosa* – 31.7 %, *Enterobacter spp.* – 13.5 %, *Proteus spp.* – 7.9 %, *E. coli* – 3.8 %, *K. pneumoniae* – 3.6 %, etc.) account for a significant part of infectious complications pathogens structure in critically ill patients. *A. baumannii* strains (67 %) have expressed phenotypic resistance to most antibiotics, in particular to carbapenems (up to 63.2 %). Poly-antibiotic resistance was also found in *P. aeruginosa* (72 %), and above one the 3<sup>rd</sup> part of strains of this pathogen was found to have phenotypic resistance to carbapenems. In-depth study of molecular genetic determinants of the resistance mechanism to  $\beta$ -lactam antibiotics among clinical strains of gram-negative bacteria there was proved VIM-induced resistance to carbapenems in *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*.

**Conclusions.** Enterobacteriaceae and non-fermenting gram-negative microorganisms (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*), which are the leading causative agents of infectious complications in patients with severe burns and critically ill ones, phenotypically develop low sensitivity to carbapenems, which is genetically determined in 12.3 % by VIM genes expression.

### Key words:

anti-bacterial agents, gram-negative bacterial infections, critical states, burns, PCR, resistance.

Zaporozhye  
medical journal

2018; 20 (3), 344–348

Сучасні досягнення медичної науки в розробленні антибактеріальних препаратів та їх широке застосування призвели до формування мікроорганізмами стійкості. Антибіотикорезистентність має вирішальне значення в боротьбі з інфекційними ускладненнями, що пов'язані з наданням медичної допомоги хворим із критичними станами. Важкий стан пацієнтів, тривале застосування апаратної штучної вентиляції легень (ШВЛ), великі за площею ранові процеси, пролонговане стаціонарне лікування зумовлюють високий ризик виникнення інфекційних ускладнень, обтяжують перебіг захворювання в пацієнтів хірургічного профілю, відділень інтенсивної терапії [1,2].

Широке застосування пеніцилінів, цефалоспоринових антибіотиків у лікуванні інфекційних процесів, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, призвело до набуття ними генетично зумовленої резистентності внаслідок продукції  $\beta$ -лактамаз. Аналогічно відбулося поширення формування стійкості до карбапенемів. Відомо, що чималу роль у формуванні резистентності грамнегативних бактерій до карбапенемів відіграють  $\beta$ -лактамази молекулярного класу В, які інактивують антибіотики за участю іонів  $Zn^{2+}$  [3–6].

В умовах клініки емпірична антибактеріальна терапія повинна бути максимально обґрунтована для підвищення ефективності лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями. Вирішення цієї проблеми залежить від здійснення своєчасного рутинного мікробіологічного дослідження етіологічної структури, біологічних властивостей збудників інфекцій, виконання фенотипового скринінгу стійкості мікроорганізмів до антибіотиків і встановлення в них молекулярно-генетичних механізмів формування антибіотикорезистентності. У сучасних умовах стало можливим дослідження резистентності до антибактеріальних препаратів у клінічних штамів бактерій методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6,7].

У зв'язку зі збільшенням кількості інфекційних ускладнень серед важкохворих за участю ентеробактерій і неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів, а також їхньою високою резистентністю до  $\beta$ -лактамних антибіотиків, актуальним є поглиблене мікробіологічне, молекулярно-генетичне дослідження видового складу збудників, які виділили від пацієнтів конкретного стаціонара протягом певного періоду часу [3–7].

### Мета роботи

Дослідити генотипово зумовлену фенотипову резистентність до карбапенемів грамнегативних мікроорганізмів, що виділені від пацієнтів із критичними станами.

### Матеріали і методи дослідження

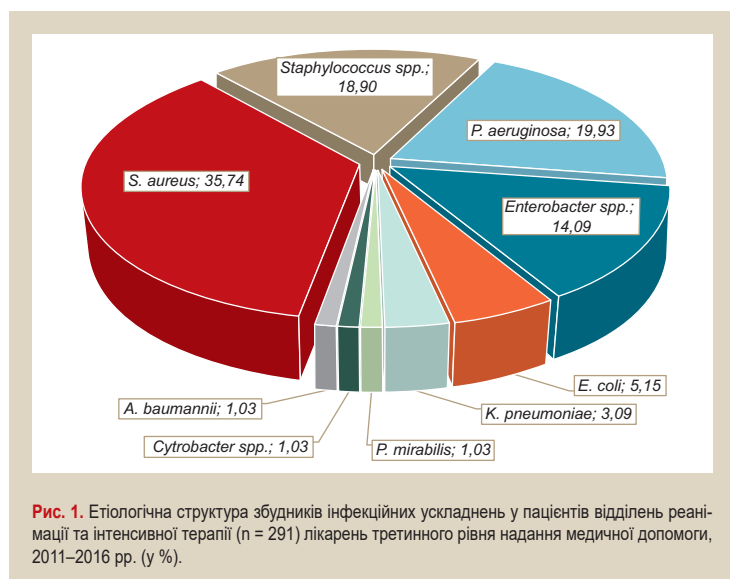
Дослідження виконали на 933 штамів мікроорганізмів, котрі виділили від 726 пацієнтів за період 2011–2016 рр. Дослідженнями охоплено пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні комбустіології Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова ( $n = 435$ ), а також у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні ( $n = 259$ ).

Від пацієнтів опікового відділення одержували зразки (гній, виділення) з ранових поверхонь для мікробіологічного дослідження. У пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії здійснювали забір і досліджували для отримання клінічних ізолятів мікроорганізмів переважно трахео-бронхіальний аспірат (56,1 %), в інших випадках – пунктати з плевральної порожнини, суглобів, ексудат. Для розширення уявлень про фенотипово-генотипову резистентність до карбапенемів провідних збудників інфекційних ускладнень у хірургічних хворих різних лікувальних закладів додатково здійснили поглиблене дослідження властивостей мікроорганізмів, що отримані з музею живих культур клінічних штамів баклабораторії Тернопільської університетської лікарні ( $n = 32$ ; *табл. 1*).

**Таблиця 1.** Характеристика нозологічної структури пацієнтів з інфекційними ускладненнями

Нозологія	Біоматеріал	Кількість пацієнтів різних відділень (n)			Загалом (%)
		Опікове відділення	ВАІТ (діти)	ВАІТ (дорослі)	
Опікова хвороба	Рановий ексудат	435	–	–	59,92
БДЛ (ШВЛ)	Трахео-бронхіальний аспірат	–	84	–	11,57
Пневмонія (ШВЛ)	–	–	66	8	10,19
ХОЗЛ (ШВЛ)	–	–	–	5	0,69
Плеврит	Пунктат	–	14	–	1,92
Бурсит	–	–	–	1	0,14
Перитоніт	Ексудат	–	95	1	13,22
Післяопераційна рана	–	–	–	11	1,52
Трофічна виразка	–	–	–	5	0,69
Флегмона	–	–	–	1	0,14
Загалом		435	259	32	100

**БДЛ:** бактеріальна деструкція легень; **ВАІТ:** відділення анестезіології та інтенсивної терапії; **ХОЗЛ:** хронічне обструктивне захворювання легень; **ШВЛ:** штучна вентиляція легень.



**Рис. 1.** Етіологічна структура збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії (n = 291) лікарень третинного рівня надання медичної допомоги, 2011–2016 рр. (у %).

Видову ідентифікацію виділених від пацієнтів штамів за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями виконали стандартними мікробіологічними методами. Надалі дослідження здійснювали тільки на клінічних штаммах грамнегативних мікроорганізмів. Чутливість до антибіотиків грамнегативних бактерій визначали з використанням стандартних диско-дифузійного методу та методу послідовних серійних розведень відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Під час аналізу чутливості мікроорганізмів до антибіотиків керувались рекомендаціями Європейського комітету з вивчення чутливості до антимікробних засобів (EUCAST Expert rules) [8,9].

Визначення генів, які детермінують продукцію карбапенем-резистентних β-лактамаз молекулярного класу В (VIM) у бактерій, збудників інфекційних ускладнень, виконали методом полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі «реального часу» (РЧ). Амплі-

фікацію здійснили на приладі «BioRad IQ5» відповідно до методичних вказівок до набору «ФЛУОРОПОЛ-РВ» комплектації «OneStep». Остаточну ідентифікацію генів резистентності представників ацинетобактерій, ентеробактерій, псевдомонад до карбапенемів (VIM) виконали за допомогою набору реагентів для визначення ДНК методом ПЛР РЧ відповідно до інструкції виробника (01784-РВ-С; ООО НПФ «Літех»).

Під час дослідження формували базу даних і виконували статистичний аналіз чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до антибіотиків за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми WHONET 5 (WHO, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response), результати поширення резистентних до антибіотиків штамів опрацювали шляхом складання таблиць відсоткового розподілу чутливих, помірно стійких і резистентних штамів мікроорганізмів із використанням програми Microsoft Excel 2016. Аналіз вірогідності визначали за t-критерієм Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

У результаті мікробіологічного дослідження матеріалу, який одержали від 726 важкохворих опікового та реанімаційного відділення, визначили 933 (100 %) штами мікроорганізмів. Так, з ранового ексудату пацієнтів комбустіологічного відділення ізолювали та ідентифікували 642 штами (68,8 %).

У пацієнтів із тяжкою опіковою травмою у структурі збудників, які колонізували рани, переважали грамнегативні штами (66,51 %). Серед грамозитивних бактерій найчастіше виділяли представників родів *Staphylococcus* та *Streptococcus* (33,02 %). Відзначимо, що з ранового ексудату пацієнтів комбустіологічного відділення майже не виділяли дріжджоподібні грибові мікроорганізми (0,47 %). Встановлено, що серед грамнегативних мікроорганізмів *A. baumannii* (34,9 %), *P. aeruginosa* (31,7 %), *Proteus spp.* (7,9 %) були провідними збудниками інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками.

У відділеннях реанімації та інтенсивної терапії від важкохворих дітей одержано 259 (27,8 %) клінічних штамів, а від дорослих пацієнтів – 32 (3,4 %) штами збудників інфекційних ускладнень. Встановлено, що грамнегативні бактерії спричиняли інфекційні ускладнення в пацієнтів реанімаційних відділень у 45 % випадків (рис. 1).

Для наступного детального дослідження біологічних властивостей збудників інфекційних ускладнень у важкохворих із загальної вибірки клінічних штамів (n = 933) відібрали 556 грамнегативних ізолятів бактерій, серед них переважали *A. baumannii* (34,9 %) та *P. aeruginosa* (31,7 %; табл. 2).

Дослідження чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів показало: клінічні штами грамнегативних бактерій, що виділені від пацієнтів із критичними станами, виявили високий рівень резистентності до антибіотиків. Встановлено, що серед клінічних штамів *A. baumannii* понад 67 % штамів були полірезистентними, в тому числі до карбапенемів (56,3–63,2 %).

*A. baumannii* були менш стійкими до цефоперазону та інгібітор-захищеного цефеперазон/сульбактаму (24,2 %; 23,7 % нечутливих штамів відповідно; табл. 3).

За профілем антибіотикорезистентності встановлено, що клінічні ізоляти *P. aeruginosa*, виділені від пацієнтів комбустіологічного та реанімаційного відділень у 2011–2016 рр., в 72 % випадків були нечутливі до 2 і більше антибіотиків. Виявили, що фенотипова стійкість до карбапенемів була характерною для третини штамів *P. aeruginosa* (37 %; табл. 4).

Відомо, що збудники інфекційних ускладнень, які здатні до продукції β-лактамаз, зокрема карбапенемаз, становлять серйозну проблему лікування хворих із критичними станами. Висока каталітична активність карбапенемаз, широкий спектр субстратної специфічності та стійкість до інгібіторів лактамаз (клавуланат натрію, сульбактам, тазобактам) суттєво ускладнює боротьбу зі збудниками, котрі здатні до їх продукції [4,5].

Результати є підставою для відбору клінічних антибіотикостійких ізолятів бактерій для поглибленого вивчення методом ПЛР молекулярно-генетичних детермінант реалізації механізмів резистентності до β-лактамних і карбапенемних антибіотиків. Фенотипова резистентність до карбапенемів стала основним критерієм відбору клінічних грамнегативних штамів для ПЛР-дослідження генів резистентності.

У популяційній структурі збудників інфекційних ускладнень серед тяжкохворих методом ПЛР встановлена генетично детермінована здатність до продукції карбапенем-гідролізуючих β-лактамаз молекулярного класу В. Так, серед резистентних до карбапенемів штамів ентеробактерій і неферментуючих грамнегативних бактерій (n = 138) ген VIM виявили у 17 ізолятів (12,3 %). Доведено, що клінічні штами *P. aeruginosa* (5,8 %), *P. mirabilis* (4,3 %), *A. baumannii* (2,2 %), які спричиняють інфекційні ускладнення в пацієнтів з опіковою хворобою, є найбільш частими носіями послідовностей генів, що кодують продукцію карбапенемаз. VIM-гени резистентності в межах виду найчастіше виявляли серед клінічних штамів *P. mirabilis* (13,6 %), *P. aeruginosa* (10,3 %), *A. baumannii* (3,4 %). Серед виділених від важкохворих дітей, які перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, тільки бактерії роду *Pseudomonas*, а саме *P. aeruginosa* (3,9 %) експресували ген резистентності до карбапенемів VIM.

## Висновки

1. Ентеробактерії, неферментуючі грамнегативні мікроорганізми є провідними збудниками інфекцій в осіб із важкими опіками (66,51 %) та становлять чималу частку (45,0 %) збудників у структурі інфекційних ускладнень у пацієнтів, яких лікують у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.

2. Частою фенотиповою ознакою клінічних штамів грамнегативних мікроорганізмів, які посідають провідні позиції у структурі інфекційних ускладнень серед хворих із критичними станами, є зниження чутливості до карбапенемів, зумовлене β-лактамазопродукуючими властивостями цих бактерій. Для бактерій *A. baumannii* та *P. aeruginosa* характерним є зниження чутливості до карбапенемів іміпенему та меропенему (56,3 % та 63,2%; 32,8 % та 37,1 % відповідно).

3. Серед збудників інфекцій у важкохворих клінічні штами *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *A. baumannii* є найбільш

**Таблиця 2.** Структура грамнегативних збудників інфекційних ускладнень у важкохворих

Мікроорганізми	n	%
<i>A. baumannii</i>	194	34,9
<i>P. aeruginosa</i>	176	31,7
<i>Enterobacter spp.</i>	75	13,5
<i>P. mirabilis</i>	35	6,3
<i>E. coli</i>	21	3,8
<i>K. pneumoniae</i>	20	3,6
<i>Proteus spp.</i>	9	1,6
<i>Acinetobacter spp.</i>	8	1,4
<i>Citrobacter spp.</i>	11	2,0
<i>Klebsiella spp.</i>	4	0,7
<i>Moraxella spp.</i>	3	0,5
Загалом	556	100

**Таблиця 3.** Чутливість клінічних штамів *A. baumannii* до антибіотиків

Антибіотики	<i>A. baumannii</i> (n = 190)	%
Ампіцилін/сульбактам	80	42,1
Амоксицилін/клавуланат	157	82,6
Піперацилін/тазобактам	157	82,6
Цефуроксим	122	64,2
Цефоперазон	46	24,2
Цефотаксим	153	80,5
Цефтріаксон	158	83,2
Цефтазидим	177	93,2
Цефоперазон/сульбактам	45	23,7
Цефепім	179	94,2
Іміпенем	107	56,3
Меропенем	120	63,2

**Таблиця 4.** Чутливість клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків

Антибіотики	<i>P. aeruginosa</i> (n = 116)	%
Ампіцилін/сульбактам	82	70,7
Амоксицилін/клавуланат	100	86,2
Піперацилін/тазобактам	78	67,2
Цефтазидим	91	78,4
Цефоперазон/сульбактам	49	42,2
Цефепім	84	72,4
Іміпенем	38	32,8
Меропенем	43	37,1

частими носіями послідовностей генів VIM (12,3 %), які кодують синтез β-лактамаз класу В, забезпечуючи тим самим реалізацію на молекулярному рівні одного з механізмів резистентності бактерій до карбапенемів шляхом їх гідролізу.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення генетично зумовлених механізмів резистентності до антибіотиків серед збудників інфекцій в опіковому та відділеннях інтенсивної терапії дає змогу розширити уявлення про епідеміологічне поширення стійкості бактерій до протимікробних лікарських засобів та оптимізувати стратегію раціональної антибіотикотерапії важкохворих.

Обґрунтований, глибокий, комплексний (включаючи молекулярно-генетичне дослідження), ретро- та проспективний аналіз мікробного пейзажу в конкретному відділенні дасть можливість раціонально підійти до вибору антимікробної терапії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Назарчук О. А., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

## Сведения об авторе:

Назарчук А. А., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

## Information about author:

Nazarchuk O. A., MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology and Immunology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 02.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.12.2017

## Список літератури

- [1] Назарчук О.А. Етіологічна структура, властивості збудників ускладнень у хворих з опіками / О.А. Назарчук, В.І. Нагайчук, В.Г. Палій // Профілактична медицина. – 2016. – №1–2(26). – С. 68–72.
- [2] До характеристики сучасних інфекційних ускладнень у хворих з опіками / В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, І.Г. Палій та ін. // Український медичний часопис. – 2014. – №5(103). – С. 123–126.
- [3] Назарчук О.А. Прогностичні показники чутливості неферментуючих бактерій до меропенему, шляхи їх покращення / О.А. Назарчук // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» (27–28 квітня, 2017 р.): тези доп. – Тернопіль, 2017. – С. 195–197.
- [4] Carbapenems: Past, Present, and Future / K.M. Papp-Wallace, A. Endimiani, M. A. Taracila, R.A. Bonomo // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2011. – Vol. 55. – №11. – P. 4943–4960.
- [5] Accumulation of carbapenemresistance mechanisms in VIM-2-producing Pseudomonas aeruginosa under selective pressure / G. Meletis, N. Vavatsi, M. Exindari, et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 253–258.
- [6] Mechanisms of carbapenemresistance in cephalosporin-susceptible Pseudomonas aeruginosa in China / Z.R. Zeng, W.P. Wang, M. Huang, et al. // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2014. – №78. – P. 268–270.
- [7] Antibiotic Resistance Pattern and Evaluation of Metallo-Beta Lactamase Genes Including bla<sub>IMP</sub> and bla<sub>VIM</sub> Types in Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients in Tehran Hospitals [Електронний ресурс] / S. Aghamiri, N. Amirmozafari, J. Fallah, H.S. Kafil // Microbiology. – 2014. – April. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/941507>.
- [8] Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5 – 143 / Л.С. Некрасова, В.М. Свита, Т.Г. Глушкевич та ін. – К., 2007. – 74 с.
- [9] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 5.0, 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.eucast.org>.

## References

- [1] Nazarchuk, O. A., Nagaychuk, V. I., & Paliy, V. G. (2016). Etiological structure, properties of pathogens of complications in patients with burns. *Profilaktychna medytsyna*, 1–2(26), 68–72. [in Ukrainian].
- [2] Nagaychuk, V. I., Nazarchuk, O. A., Paliy, I. G., Burkot, V. M., & Gonchar, O. O. (2014). Do kharakterystyky suchasnykh infektsiynykh uskladnen' u khvorykh z opikamy [To characteristics of modern infectious complications in patients with burns]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5(103), 123–126. [in Ukrainian].
- [3] Nazarchuk, O. A. (2017). Prohnostychni pokaznyky chutlyvosti nefermentuiuchykh bakterii do meropenemu, shliakhy yikh pokrashchennia [Prognostic criteria of sensitivity of nonfermenting bacteria to meropenem, ways of their improvement]. *Dovkilia i zdorovia* Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (pp. 195–197). Ternopil [in Ukrainian].
- [4] Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 4943–4960. doi: 10.1128/AAC.00296-11.

- [5] Meletis, G., Vavatsi, N., Exindari, M., Sianou, E., Haitoglou, C., Sofianou, D. et al. (2014). Accumulation of carbapenemresistance mechanisms in VIM-2-producing Pseudomonas aeruginosa under selective pressure. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33, 253–258. doi: 10.1007/s10096-013-1952-3.
- [6] Zeng, Z. R., Wang, W. P., Huang, M., Shi, L. N., Wang, Y., & Shao, H. F. (2014). Mechanisms of carbapenem resistance in cephalosporin-susceptible Pseudomonas aeruginosa in China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 78, 268–270. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.014.
- [7] Aghamiri, S., Amirmozafari, N., Fallah, J., & Kafil, H. S. (2014). Antibiotic Resistance Pattern and Evaluation of Metallo-Beta Lactamase Genes Including bla<sub>IMP</sub> and bla<sub>VIM</sub> Types in Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients in Tehran Hospitals. *Microbiology*. doi: 10.1155/2014/941507.
- [8] Nekrasova, L. S., Svyta, V. M., Hlushkevych, T. H., Tomchuk, V. V., Zhrebko, N. M. & Yanovska, V. V. (2007). *Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterial'nykh preparativ [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] (2015) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 5.0, 2015*. Retrieved from <http://www.eucast.org>.