Определение генов карбапенемаз в клинических изолятах с помощью анализатора Cepheid Xpert Carba-R

Н. И. Габриэлян¹, В. Г. Кормилицина¹, В. К. Залетаева¹, А. В. Кротевич¹, И. А. Милосердов¹,
Д. А. Сайдулаев¹, А. С. Доброногова³, О. В. Кисиль²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе», Москва

³ООО «Эко-МЕД-с М», Москва

РЕЗЮМЕ

Обнаружение устойчивости к карбапенемам является критически важным вопросом для больничных стационаров ввиду возможных рекомендации по контролю за инфекциями и целевой терапии. С сентября 2020 по февраль 2021 года был апробирован прибор Cepheid Xpert, тест Carba-R для обнаружения и дифференциации пяти общих генов карбапенемаз. В рамках апробации было предоставлено 20 тестов. В настоящем обзоре представлены результаты апробации относительно регулярного исследования чувствительности на Siemens WalkAway-96 plus. Показано, что анализ Cepheid Xpert Carba-R – это точный и быстрый инструмент для выявления колонизации карбапенем-устойчивыми грамотрицательными бактериями, который может помочь ограничить распространение этих организмов в медицинских учреждениях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: устойчивость к противомикробным препаратам, карбапенемазы, Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae, ПЦР.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Determination of carbapenemase genes in clinical isolates using Cepheid Xpert Carba-R

N. I. Gabrielyan¹, V. G. Kormilitsina¹, V. K. Zaletaeva¹, A. V. Krotevich¹, I. A. Miloserdov¹,
D. A. Saidulaev¹, A. S. Dobronogova³, O. V. Kisil²

¹National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs n.a. academician V. I. Shumakov, Moscow, Russia

²Scientific Research Institute for the Research of New Antibiotics n.a. G. F. Gauze, Moscow, Russia

³Eco-MED-s M¹ Co., Moscow, Russia

SUMMARY

Detection of carbapenem resistance genes is a critical issue for hospitals due to possible recommendations for infection control and targeted therapy. The Cepheid Xpert instrument, a Carba-R test for the detection and differentiation of five common carbapenemase genes, was tested from September 2020 to February 2021. As part of the approbation, 20 tests were provided. This review presents the results of the approbation of a relatively regular sensitivity study on Siemens WalkAway-96 plus. Cepheid Xpert Carba-R analysis has been shown to be an accurate and fast tool for detecting colonization by carbapenem-resistant gram-negative bacteria, which can help limit the spread of these organisms in hospitals.

KEY WORDS: antimicrobial resistance, carbapenemases, Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae, PCR.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Введение

Глобальное распространение устойчивости к карбапенемам у грамотрицательных бактерий, особенно *Enterobacteriaceae*, стало предметом озабоченности во всем мире. Инвазивные инфекции, вызываемые этими штаммами, связаны с высокими показателями заболеваемости и смертности, что создает серьезную угрозу для жизни пациентов. Проблема распространения устойчивости к карбапенемам подчеркнута ВОЗ как критическая проблема общественного здравоохранения [1]. Сдерживание этого распространения включает точное и быстрое определение колонизации карбапенем-устойчивыми бактериями. Хотя различные виды *Enterobacteriaceae* могут содержать гены карбапенемаз, наиболее часто гены устойчивости описываются в изолятах *Klebsiella pneumoniae*. На настоящий момент устойчивость к карбапенемам определяется на анализаторе Siemens WalkAway-96 plus, что требует временных затрат лаборанта и суммарно порядка полутора – двух суток до получения результата. Недавно стали доступны молекулярные методы обнаружения генов карбапенемаз непо-

средственно из клинических образцов. Тест Cepheid Xpert Carba-R (Cepheid, США) – это автоматизированный диагностический тест *in vitro* для обнаружения и дифференциации пяти семейств общих генов карбапенемаз *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{IMP} в изолятах *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Анализ выполняется с помощью прибора GeneXpert. Результаты доступны менее чем через час. Обнаружение генов устойчивости к карбапенемам является критически важным вопросом для клинических лабораторий ввиду возможных рекомендации по контролю за инфекциями и подбору антибактериальной терапии для конкретного пациента.

Материалы и методы

В исследование включены клинические изоляты представителей порядка *Enterobacterales*, выделенные у реципиентов донорских органов ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России с нозокомиальными инфекциями. Источниками клинического мате-

Рисунок 1. Результаты исследования нозокомиальных изолятов энтеробактерий на наличие генов карбапенемазы.

Рисунок 2. Распределение генов карбапенемазы у нозокомиальных изолятов энтеробактерий.

риала были биопленки с поверхностей трахеального и венозного катетеров, кровь, дренажная жидкость. Определение чувствительности ко всем антибактериальным средствам выполняли на бактериологическом анализаторе Siemens WalkAway-96 plus. Наличие генов карбапенемазы у всех изолятов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-системы Xpert Carba-R (Cepheid США).

Результаты

Весь процесс, включая выделение и экстракцию ДНК, проходит в картриджах, которые содержат все необходимые реагенты и контроли для мультиплексной ПЦР. Тест используется совместно с семейством приборов GeneXpert, модульных анализаторов с произвольным доступом, разработанных и изготовленных Cepheid. Подготовка проб, амплификация и обнаружение в реальном времени полностью интегрированы в один рабочий процесс, автоматизированы и закрыты от окружающей среды, что позволяет использовать этот тест вне контекста традиционной ПЦР-лаборатории с ее стандартным зонированием. Анализ полученных результатов тестирования с помощью Carba-R проводили в соответствии с инструкциями производителя с использованием программного обеспечения GeneXpert.

Наш опыт применения тест-системы Cepheid Xpert Carba-R (Cepheid, США) применительно к детекции генетических маркеров резистентности предполагал исследование клинического материала, полученного от реципиентов донорских органов ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России с нозокомиальными инфекциями. В исследовании участвовали изоляты *Enterobacteriaceae*. В 45% случаях пациенты некоторое время находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность в исследуемой группе реципиентов составила 18,2%. Все летальные эпизоды диагностированы из ОРИТ. В 72,7% случаях гены устойчивости были детектированы у изолятов *Klebsiella pneumoniae*.

В 81,8% образцов выявлены гены карбапенемазы bla_{KPC} , bla_{OXA48} и bla_{NDM} (рис. 1). Гены металло-бета-лактамазы bla_{VIM} и bla_{IMP} не были обнаружены. Самым часто детектируемым геном в нашем исследовании был ген сериновой карбапенемазы bla_{OXA48} : 66,7% от всех случаев обнаружения генов карбапенемазы (рис. 2). У трети положительных изолятов имело место носительство сразу двух различных генов карбапенемазы.

Обсуждение

Во всех случаях носительства генов карбапенемазы была показана фенотипическая чувствительность к антибиотикам, вследствие чего применение Cepheid Xpert Carba-R (Cepheid, США) было не только удобно в связи с низкой нагрузкой на оператора, но и оперативностью получения результатов исследования (48 минут против не менее суток на Siemens WalkAway-96 plus).

Распространение энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, является предметом серьезной клинической озабоченности во всем мире [2, 3]. По данным исследований «Марафон», резистентность к карбапенемам имипенему, меропенему и эртапенему в 2013–2014 годах проявляли 5,2, 4,8 и 14,5% изолятов энтеробактерий, выделенных в России [4]. В 2015–2016 годах эти цифры увеличились в среднем в полтора раза и составили 6,9, 6,5 и 23,6%. Наличие карбапенемазы было выявлено у 14,2% всех изолятов энтеробактерий, а 67,7% нозокомиальных изолятов были продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра.

В настоящее время существуют различные методы детекции карбапенемазы: фенотипические, аналитические и молекулярно-генетические [11, 12]. Не существует единого метода обнаружения, который можно было бы использовать в любых условиях. Тест Cepheid Xpert Carba-R (Cepheid, США) – это автоматизированный диагностический тест *in vitro* для качественного обнаружения генов bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{VIM} , bla_{OXA48} и bla_{IMP} , связанных с нечувствительностью к карбапенему у грамотрицательных бактерий представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а также видов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* (рис. 3). Анализ выполняется с помощью систем инструментов GeneXpert и может быть выполнен на образцах ректальных мазков или на чистых культурах бактериальных изолятов. Результаты доступны примерно через 48 минут по сравнению с 24/48 часами, требующимися для посева [14]. Было показано, что Xpert Carba-R представляет 100%-ную чувствительность, 99,13%-ную специфичность и 85,71%-ную прогностическую ценность положительного результата [15]. В работе М. Smith и соавт. чувствительность и специфичность Xpert Carba-R составили 100% [16]. Чувствительность и специфичность являются основными характеристиками любого диагностического теста. Чувствительность – это вероятность положительного результата теста при наличии болезни, а специфичность – вероятность отрицательного результата в отсутствие болезни. Чувствительный тест не пропускает пациентов, у которых есть заболевание. Специфический тест не относит здоровых людей к категории больных. Набор Xpert Carba-R хорошо адаптирован к эпидемиологии *Enterobacteriaceae*, продуцирующей карбапенемазы, что было показано во многих странах мира [7, 15, 17]. В сентябре 2019 года наборы реагентов для быстрой идентификации генов лекарственной устойчивости к карбапенемам для системы GeneXpert были зарегистрированы и разрешены для медицинского применения в Российской Федерации.

Использование теста Xpert Carba-R может быть показано после традиционных тестов на чувствительность к противомикробным препаратам для оценки грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из критических клиничес-

Рисунок 3. А – анализатор Cepheid Xpert Carba-R в режиме реального времени. Б – картридж, содержащий набор реагентов для Xpert Carba-R.

ких образцов (например, образцов крови) у пациентов, которые, как известно, подвержены риску развития инфекций, вызванных карбапенем-устойчивыми микроорганизмами. Поскольку колонизация часто предшествует инфекции, вполне вероятно, что колонизирующие организм пациента карбапенем-устойчивые бактерии могут позже вызвать клинические инфекции [18]. Молекулярный тест Xpert Carba-R имеет преимущества по сравнению с другими методами своей скоростью идентифицировать задействованный ген устойчивости, что позволяет быстро начать адекватную терапию. В больницах, где и возникают механизмы устойчивости, быстрое их обнаружение имеет важное значение для мероприятий по профилактике инфекций. Если невозможно выполнить молекулярный анализ непосредственно на ректальных мазках, тест может быть проведен на клинических образцах, которые показывают рост предполагаемых колоний уже через 24 часа инкубации, то есть до фенотипических подтверждающих тестов. Пациенты с положительными результатами могут быть изолированы на 24 часа раньше, что даст неоспоримые преимущества с точки зрения предотвращения распространения инфекции. Активное тестирование молекулярными методами целесообразно для пациентов, помещенных в палаты высокого риска, например, ОРИТ [19]. Кроме того, тест Xpert Carba-R позволяет точно определить семейство генов, ответственных за устойчивость к карбапенемам, что не всегда возможно сделать с помощью фенотипических тестов. Xpert Carba-R имеет некоторые ограничения. Несколько генов карбапенемаз не включены в число обнаруживаемых мишеней, например *bla*_{OXA-181}. Более того, невозможно обнаружить другие, не опосредованные продуцированием карбапенемаз, механизмы устойчивости к карбапенемам. Наконец, способность бактерий мутировать и выбирать новые варианты ранее известных генов устойчивости или приобретать новые детерминанты устойчивости может приводить к ложноотрицательным результатам молекулярных тестов. Принимая во внимание эти ограничения, данные, полученные с помощью анализа Xpert Carba-R, следует рассматривать как прогностические данные об устойчивости к карбапенему, если они положительны, тогда как отрицательные результаты всегда следует перепроверить фенотипическими тестами [7, 8].

Заключение

Учитывая высокий уровень резистентности нозокомиальных энтеробактерий к большинству традиционно назначаемых антибиотиков, микробиологическое исследование должно включать в себя не только чувствительность к антимикробному препарату, но и выявление основных механизмов резистентности. Молекулярный тест Xpert Carba-R имеет преимущества по сравнению с фенотипическими методами в том, что он быстрее и способен идентифицировать конкретный ген устойчивости, что, в свою очередь, позволяет быстрее начать адекватную терапию. Таким образом, анализ Xpert Carba-R представляет

собой экономически оправданный точный инструмент для подтверждения и идентификации генов *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM} и *bla*_{OXA-48} у изолятов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* в обычных клинических условиях, позволяющий сэкономить время и людские ресурсы.

Список литературы / References

1. who.int [Internet]. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [cited 2020 Aug 12]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
2. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect.* 2014. Vol. 44. N2. P. 51–56. DOI: 10.1016/j.medmal.2013.11.007.
3. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Подопригора И. В., Шагин Д. А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. № 1. С. 4–19. DOI: 10.36488/cmasc. Chebotar I. V., Bocharova Yu. A., Podoprigora I. V., Shagin D. A. Why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2020. No. 1. pp. 4–19. DOI: 10.36488/cmasc.
4. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Иванчик Н. В., Скленова Е. Ю., Шайдулина Э. Р., Азизов И. С. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования марафон 2015–2016. *КМАХ.* 2019. № 2. С. 147–159. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.147–159. Sukhorukova M. V., Eidelshstein M. V., Ivanchik N. V., Skleenova E. Yu., Shaidullina E. R., Azizov I. S., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriales* in hospitals in Russia: results of a multicenter epidemiological study marathon 2015–2016. 2019. No. 2. P. 147–159. DOI: 10.36488/smas.
5. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007. Vol. 20. N3. P. 440–458. DOI: 10.1128/CMR.00001-07.
6. Oueslati S., Nordmann P., Pairel L. Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2015. Vol. 70. N4. P. 1059–1063. DOI: 10.1093/jac/dku524.
7. Dortet L., Fusaro M., Naas T. Improvement of the Xpert Carba-R Kit for the Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. N6. P. 3832–3837. DOI: 10.1128/AAC.00517-16.
8. Traczewski M. M., Carretto E., Canton R., Moore N. M. Multicenter evaluation of the Xpert Carba-R assay for detection of carbapenemase genes in Gram-negative isolates. *J Clin Microbiol.* 2018. Vol. 56. P. e02727–18. DOI: 10.1128/JCM.00272-18.
9. Lledo W., Hernandez M., Lopez E., Molinari O. L., Soto R. Q., Hernandez E. et al. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2009. Vol. 58. N. 10. P. 256–258.
10. Coope C. M., Verlander N. Q., Schneider A., Hopkins S., Welfare W., Johnson A. P., et al. An evaluation of a toolkit for the early detection, management, and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a survey of acute hospital trusts in England. *J Hosp Infect.* 2018. Vol. 99. N4. P. 381–389. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.03.007.
11. Попов Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. № 2. С. 125–133. DOI: 10.36488/cmasc. Popov D. A. Comparative characteristics of modern methods for determining the production of carbapenemases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2019. No. 2. P. 125–133. DOI: 10.36488/cmasc.
12. Янович Ю. А., Рачина С. А., Сухорукова М. В., Савочкина Ю. А., Вашик М. В., Петров А. А. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека.* 2019. Т. 26. № 5. С. 39–46. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.39–46.

- Popov D.A. Comparative characteristics of modern methods for determining the production of carbapenemases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019. No. 2. pp. 125–133. DOI: 10.36488/sm
13. Kost K., Yi J., Rogers B., Jerris R. Comparison of clinical methods for detecting carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Pract Lab Med*. 2017. Vol. 18. No. 8. P. 18–25. DOI: 10.1016/j.plabm.2017.03.002.
 14. Tato M., Ruiz-Garbajosa P., Traczewski M., Dodgson A. Mc., Ewan A., Humphries R. et al. Multisite evaluation of Cepheid Xpert Carba-R assay for detection of carbapenemase-producing organisms in rectal swabs. *J Clin Microbiol*. 2016. Vol. 54. P. 1814–1819. DOI: 10.1128/JCM.00341–16.
 15. Hoyos-Mallecot Y., Ouzani S., Dortel L., Fortineau N., Naas T. Performance of the Xpert® Carba-R v2 in the daily workflow of a hygiene unit in a country with a low prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2017. Vol. 49. No. 6. P. 774–777. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.025.
 16. Smith M., Diederer B., Scharringa J., Leversteijn-van Hall M., Fluit A. C., Cohen Stuart J. Rapid and accurate detection of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae with the Cepheid Xpert Carba-R assay. *J Med Microbiol*. 2016. Vol. 65. N9. P. 951–953. DOI: 10.1099/jmm.0.000310.
 17. Ko Y. J., Kim J., Kim H. N., Yoon S. Y., Lim C. S., Lee C. K. Diagnostic performance of the Xpert Carba-R assay for active surveillance of rectal carbapenemase-producing organisms in intensive care unit patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019. Vol. 8. P. 127. DOI: 10.1186/s13756-019-0579-2
 18. Tzouveleki L. S., Markogiannakis A., Psichogiou M., Tassios P. T., Daikos G. L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012. Vol. 25. P. 682–707. DOI: 10.1128/CMR.05035–11.
 19. Albiger B., Glasner C., Struelens M. J., Grundmann H., Monnet D. L. European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*. 2015. Vol. 20. N45. P. 30062. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.

Статья поступила / Received 22.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.04.2021
Принята к публикации / Accepted 09.05.2021

Сведения об авторах

Габриэлян Нина Индаровна, д.м.н., зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹. E-mail: labgso@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1941-8311
Кормилицына Виктория Георгиевна, лаборант-исследователь лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических инфекций¹
Залетаева Виорика Константиновна, фельдшер-лаборант лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹
Кротевиц Алина Вячеславовна, фельдшер-лаборант лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических инфекций¹
Милосердов Игорь Александрович, к.м.н., зам. директора по медицинской помощи¹
Сайдугаев Джабраил Азизович, к.м.н., врач-уролог, врач-хирург¹
Доброногова Анна Сергеевна, менеджер³. E-mail: adobronogova@gmail.com
Кисиль Ольга Валерьевна, к.х.н. ученый секретарь². E-mail: olvv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4799-1318

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе», Москва

³ООО «ЭКО-МЕД-с М», Москва

Автор для переписки: Кисиль Ольга Валерьевна, E-mail: olvv@mail.ru

About authors

Gabrielyan Nina I., DM Sci, head of Dept of Endotoxycosis and Purulent-Septic Complications¹. E-mail: labgso@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1941-8311
Kormilitsyna Victoria G., research assistant, laboratory of bacteriology, Dept of Endotoxycosis and Purulent-Septic Infections¹
Zaletayeva Viorka K., medical assistant-laboratory, laboratory of bacteriology, Dept of Endotoxycosis and Purulent-Septic Infections¹
Krotevich Alina V., medical assistant-laboratory, laboratory of bacteriology, Dept of Endotoxycosis and Purulent-Septic Infections¹
Miloserdov Igor A., PhD Med, deputy medical director¹
Saidulaev Dzhabrail A., PhD Med, urologist, surgeon¹
Dobronogova Anna S., manager³. E-mail: adobronogova@gmail.com
Kisil Olga V., PhD Chem, scientific secretary². E-mail: olvv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4799-1318

¹National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs n.a. academician V.I. Shumakov, Moscow, Russia

²Scientific Research Institute for the Research of New Antibiotics n.a. G.F. Gauze, Moscow, Russia

³Eco-MED-s M' Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Kisil Olga V. E-mail: olvv@mail.ru

Для цитирования: Габриэлян Н. И., Кормилицына В. Г., Залетаева В. К., Кротевиц А. В., Милосердов И. А., Сайдугаев Д. А., Доброногова А. С., Кисиль О. В. Определение генов карбапенемаз в клинических изолятах с помощью анализатора Cepheid Xpert Carba-R. *Медицинский алфавит*. 2021; (18): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-16-19>

For citation: Gabrielyan N.I., Kormilitsyna V.G., Zaletayeva V.K., Krotevich A.V., Miloserdov I.A., Saidulaev D.A., Dobronogova A.S., Kisil O.V. Determination of carbapenemase genes in clinical isolates using Cepheid Xpert Carba-R. *Medical alphabet*. 2021; (18): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-18-16-19>

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
KST
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru