

МИКРОБИОЛОГИЯ

© БАГИРОВА Н.С., 2015

УДК 616.157-078

Багирова Н.С.

БАКТЕРИЕМИЯ ИСТИННАЯ ИЛИ ЛОЖНАЯ: ЗНАЧЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ГЕМОКУЛЬТУРЫ

Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва

Одной из наиболее важных функций лаборатории клинической микробиологии остается диагностика инфекций кровотока (ИК) методом гемокультивирования (посева крови). Эффективность данного метода зависит от многих факторов, в том числе от критериев оценки клинической значимости эпизода бактериемии и выделенного микроорганизма, которыми руководствуется врач-микробиолог. Необходим осмысленный анализ полученных результатов. Врач-микробиолог должен определить, является ли выделенный из данного образца крови микроорганизм истинным возбудителем ИК или это следствие контаминации исследуемого образца крови на каком-либо этапе. В настоящей работе представлены данные по таксономической структуре микроорганизмов, выделенных при эпизодах бактериемии взрослых онкогематологических больных за период 2005–2013 гг. Описаны критерии оценки клинической значимости эпизода бактериемии и выделенного микроорганизма. Данные критерии разработаны в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина и применяются с 1997 г. Определены случаи контаминации и истинной бактериемии. Проведен сравнительный анализ международных данных и результатов собственного исследования.

К л ю ч е в ы е с л о в а: бактериемия; гемокультура; критерии оценки; онкогематологические больные; контаминация; инфекции кровотока; истинная бактериемия; ложная бактериемия.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (8): 55–61.

Bagirova N.S.

THE TRUE OR FALSE BACTERIEMIA: THE SIGNIFICANCE OF EVALUATION CRITERIA OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF POSITIVE HEMOCULTURE

The research institute of clinical oncology «The N.N. Blokhin Russian oncological research center», 115478 Moscow, Russia

The diagnostic of infections of blood flow using technique of hemofermentation (blood inoculation) is one of the most significant functions of laboratory of clinical microbiology. The effectiveness of the given technique depends on many factors, including criteria of evaluation of clinical significance of episode of bacteriemia and isolated microorganism applied by physician-microbiologist. The intelligent analysis of received results is needed. The physician-microbiologist has to determine if microorganism isolated from given blood sample, is a genuine agent of infections of blood flow or it is only effect of contamination of analyzed sample at certain stage. The article presents data concerning taxonomic structure of microorganisms isolated under episodes of bacteriemia of adult oncologic hematologic patients during 2005–2013. The criteria of evaluation of clinical significance of episode of bacteriemia and isolated microorganism are described. The given criteria are developed in the N.N. Blokhin Russian oncological research center and are applied since 1977. The cases of contamination and genuine bacteriemia are established. The comparative analysis of international data and results of one's own study are carried out.

Key words: bacteriemia; hemoculture; criteria of evaluation; oncologic hematologic patients; contamination; infections of blood flow; genuine bacteriemia; false bacteriemia

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (8): 55–61. (in Russ.)

Введение. Диагностика инфекций кровотока (ИК) является наиболее важной функцией лаборатории клинической микробиологии [1]. Существенными причинами высокой летальности вследствие ИК являются поздняя диагностика (в том числе микробиологическая) и неадекватное эмпирическое лечение антибиотиками [2–4].

Загрязнение (контаминация) образца крови при несоблюдении медицинским персоналом правил асептики и антисептики при заборе крови у больного для посева, а также при работе с гемокультурами в лаборатории является существенной предпосылкой неадекватной терапии тяжелейших инфекционных осложнений. Вследствие контаминации в исследуемый образец крови попадает микроорганизм, который не присутствовал

в кровеносном русле в момент посева крови, но может быть нормальным обитателем кожи, слизистых оболочек больного или медперсонала, обитать в окружающей среде (воздух, вода, почва, поверхности помещения), колонизировать поверхности внутрисосудистого катетера [5]. Эпизоды псевдобактериемии нередко ошибочно принимают за истинную бактериемию. Микробиологическое исследование крови имеет диагностическую и прогностическую ценность. Однако трактовка результатов такого исследования неоднозначна и представляет сложную задачу. По данным некоторых авторов [6–8], до 50% всех микроорганизмов, высеваемых из образцов крови, могут быть следствием контаминации. Доля ложноположительных результатов вследствие контаминации при постоянном эпидемиологическом контроле должна составлять не более 3% [7, 9, 10]. Контаминация является следствием неадекватной обработки флаконов для посева крови, или кожи рук медперсонала во время венепункции, или кожи пациента в месте венепункции. Кроме того, источником контаминации может быть воз-

Для корреспонденции: Багирова Наталья Сергеевна, nbagirova@mail.ru

For correspondence: Bagirova N.S., nbagirova@mail.ru

душная среда помещения, в котором проводится забор крови и инокуляция образца крови во флаконы с питательной средой [11]. Приблизительно в 11% случаев проблема контаминации связана с забором крови на посев из внутрисосудистых устройств [12]. В противоположность этому, уровень загрязнения образцов крови, полученных из периферической вены, как правило, 3% или менее. На качество микробиологического исследования крови с целью диагностики ИК имеет огромное влияние интерпретация положительной гемокультуры, т. е. использование критериев оценки клинической значимости микроорганизма, рост которого был получен в результате посева крови. Совершенно недопустим механический подход: «посев крови – рост микроорганизма во флаконе с питательной средой – идентификация и определение антибиотикограммы – выдача ответа». Необходим осмысленный анализ полученных результатов. Врач-микробиолог должен определить, является ли выделенный из данного образца крови микроорганизм (или несколько микроорганизмов) истинным возбудителем или это следствие контаминации исследуемого образца крови на каком-либо этапе (забор крови в отделении, хранение и транспортировка гемокультуры в лабораторию, этапы работы с гемокультурой в лаборатории). Микробиологическая трактовка результатов возможна только с учетом клинических данных и должна отражать наиболее вероятную в данном конкретном случае ситуацию. Микробиологом должен быть дан ответ на вопрос: «имеет ли результат посева крови клиническое значение вследствие истинной бактериемии, либо это следствие контаминации образца на одном из этапов получения гемокультуры, либо имеет место колонизация внутрисосудистого устройства?».

Таким образом, использование надежных критериев оценки клинической значимости эпизода бактериемии и выделенных микроорганизмов существенно влияет на корректность проводимой диагностики бактериемии, а также неоспоримо связано с экономией затрачиваемых средств. Так, было показано, что дополнительные расходы на госпитализацию составляют от 1000 до 8400 \$ при выделении из крови «микроба-контаминанта» [9].

Наша работа имела целью определить таксономическую структуру возбудителей ИК у взрослых онкогематологических больных, провести анализ случаев контаминации и истинной бактериемии на основе критериев оценки клинической значимости выделенных возбудителей.

Материалы и методы. Флаконы с образцами крови инокубировали в автоматизированной системе длительного мониторинга BD BACTEC FX 400 (Becton Dickinson, США) и Vact/ALERT 3D (BioMerieux, Франция) в течение 7 сут. Стандартно использовали по два флакона (аэробный и анаэробный, в соответствии с видом прибора) на один образец крови. Работа с гемокультурами проводилась согласно рекомендациям Американского общества инфекционных болезней [13] и с учетом собственного опыта работы. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов использовали масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Германия) с постоянно обновляющейся общей базой данных, включающей более 5000 микроорганизмов, в том числе дрожжевые и плесневые грибы. Идентификация проводилась в соответствии с инструкцией производителей прибора. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов Microscan Walk-Away 40/96 Plus (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) и VITEK 2 (BioMerieux, Франция). Микробиологическая трактовка полученных результатов основана на применении критериев оценки клинической значимости эпизода бактериемии и выделенных при этом микроорганизмов. В ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» разработаны критерии оценки клинической значимости при диагностике бактериемии [14–17], которыми мы руководствуемся с 1997 г. для разделения эпизодов истинной и ложной бактериемии. При сравнительном клинико-микробиологическом

анализе все эпизоды бактериемии разделены на две группы: значимые и незначимые.

Значимые эпизоды. Бактериемию следует считать истинной только при определенных условиях. Во-первых, если при посеве крови выделен микроорганизм, который считается признанным патогеном, например *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*; *Staphylococcus aureus*; дрожжевые и плесневые грибы (за исключением *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp.); *Pseudomonas aeruginosa* и другие представители группы неферментирующих грамотрицательных палочек; *Streptococcus* spp., за исключением группы *viridans*. При этом можно ограничиться только одним посевом крови. Во-вторых, в определенных случаях следует сделать дополнительно посев крови не менее двух раз в течение 24 ч при каждом эпизоде лихорадки:

– если получен рост микроорганизмов, которые считаются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек (например, *Streptococcus* группы *viridans*, коагулазонегативные стафилококки (КНС));

– если получен рост сапрофитов, т. е. нормальных обитателей окружающей среды (вода, почва, воздух), например споровая грамположительная аэробная палочка рода *Bacillus* (кроме *Bacillus anthracis*), грамположительные кокки рода *Micrococcus*, грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium* и прочие микроорганизмы, которые условно можно назвать вероятными “контаминантами”.

Для корректной интерпретации результатов микробиологического исследования, когда получен рост “микроорганизмов-контаминантов”, необходим многократный посев крови, хотя бы два раза в течение суток при каждом эпизоде лихорадки. Если рост такого микроорганизма получен не менее чем в двух образцах крови в течение суток, вероятность того, что микроорганизм может быть возбудителем из очага инфекции, а не следствием контаминации, возрастает.

Незначимые эпизоды (ложная бактериемия). Посев одного и того же образца крови (из одного шприца) обычно производится одновременно в два или три флакона с питательной средой. Если рост микроорганизмов получен только в одном из нескольких флаконов, наиболее вероятно, что это следствие контаминации при внесении крови во флакон. Если наблюдается рост микроорганизмов после длительного срока инкубации (более 3–5 сут), так называемый отсроченный рост, наиболее вероятно, что это следствие контаминации (либо колонизации катетера). Если получен рост различных микроорганизмов во флаконах с одним и тем же образцом крови, наиболее вероятно, что это следствие контаминации при инокуляции крови во флакон и/или при манипуляциях с флаконами при высевах в лаборатории. Однократный в течение суток рост

Таблица 1

Основное заболевание и случаи фебрильной нейтропении при эпизодах истинной бактериемии у взрослых онкогематологических больных

Основное заболевание	Всего эпизодов бактериемии	Доля эпизодов бактериемии при фебрильной нейтропении, %
Острый миелоидный лейкоз	59	98,3
Острый лимфобластный лейкоз	27	96,3
Хронический лимфолейкоз	5	40,0
Болезнь Ходжкина	23	69,6
Неходжкинская лимфома	63	72,7
Множественная миелома	33	80,5
Итого	210 (100%)	170 (81,0%)

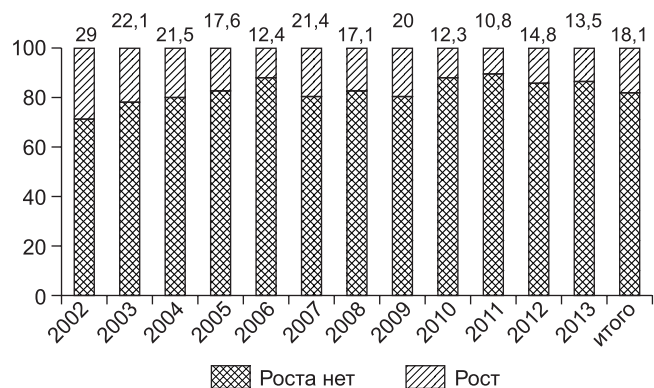


Рис. 1. Высеваемость (%) микроорганизмов из крови онкогематологических больных в течение 12 лет (2002–2013 гг.).

«микроорганизмов-контаминантов» (только одна положительная гемокультура из серии исследованных образцов в течение суток при каждом эпизоде лихорадки) чаще всего следствие либо колонизации внутрисосудистого катетера, либо контаминации крови при посеве. В таких случаях оценить результат крайне сложно, высока вероятность ошибки.

Результаты и обсуждение. Всего с января 2005 г. по декабрь 2013 г. было получено 3794 гемокультуры у взрослых онкогематологических больных, и в 600 случаях (15,8%) был зафиксирован рост. Положительные гемокультуры получены от 144 больных (табл. 1), в 81,0% случаев – при фебрильной нейтропении.

Эпизоды бактериемии у одного и того же больного с идентичным возбудителем в течение недели учитывали как один эпизод.

В течение исследуемого периода частота получения положительных гемокультур колебалась в разные годы от 10,8 до 29%, в среднем составив 18,1% (рис. 1).

Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных из крови взрослых онкогематологических больных в 2005–2013 гг. при эпизодах бактериемии, без учета критериев оценки их клинической значимости представлена в табл. 2.

Из 392 штаммов грамположительные кокки составили основную долю микроорганизмов (61,7%), в три раза реже высевались грамотрицательные палочки (21,2%), дрожжевые грибы составили только 4,8%. Группа прочих микроорганизмов составила 12,8% и состояла из восьми разновидностей.

Анализ значения положительных гемокультур при диагностике ИК показал, что доля ложноположительных гемокультур составляла в разные годы от 26,9 до 58,3%, в среднемходя до 46,8% (рис. 2).

В результате анализа всех эпизодов бактериемии с уче-



Рис. 2. Доля (%) ложноположительных гемокультур (контаминация) в онкогематологии в течение 12 лет (2002–2013 гг.).

том критериев оценки клинической значимости выделенных микроорганизмов только 210 (53,6%) из 392 штаммов были учтены как возбудители истинной бактериемии (табл. 3).

Систематизированный подход к оценке результатов микробиологического исследования позволил сформировать истинную таксономическую структуру возбудителей ИК у взрослых онкогематологических больных. При этом достоверно снизилось значение группы грамположительных кокков с 61,7 до 47,6% ($p < 0,002$) и повысилось значение группы грамотрицательных палочек с 21,2 до 39,5% ($p < 0,0001$), практически исчезли достоверные различия в частоте их выделения при ИК. Из восьми разновидностей микроорганизмов, составляющих группу прочих, значимыми оказались только пять, причем достоверно снизилось значение этой группы при ИК с 12,8 до 3,8% ($p < 0,0001$).

Группа КНС всегда играла лидирующую роль в качестве возбудителей ИК. Применение критериев оценки их значимости при бактериемии показало достоверное снижение их роли при ИК с 47,7 до 22,2% ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Три вида КНС, выделенных при бактериемии, составили 90,9% всех КНС: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* (рис. 4)

Но истинная бактериемия, обусловленная *S. epidermidis*, составила только 31,4% (33 из 105 штаммов), *S. haemolyticus* – только 26,5% (9 из 34 штаммов), *S. hominis* – 9,7% (3 из 31 штамма).

В соответствии с табл. 3 при истинной бактериемии группа стрептококков представлена *Str. mitis* (1,9%), *Str. anginosus* и *Str. pneumoniae* (по 0,5% каждый вид). Энтерококковая бактериемия обусловлена тремя видами: *E. faecalis* (2,9%), *E. faecium* (9,0%), *E. durans* (1,9%).

Грамотрицательные палочки составили значительную долю возбудителей ИК, причем более половины из них – это энтеробактерии (56,6%, 47/83). Наиболее часто регистрировались 2 вида энтеробактерий: *Escherichia coli* (11,9%) и *Klebsiella pneumoniae* (7,1%). Остальные виды энтеробактерий были выделены в единичных случаях: *Enterobacter cloacae* в 1,4% случаев, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Salmonella enteritidis*, *Citrobacter freundii complex* и *Serratia marcescens* – по 0,5% каждый вид. Неферментирующие грамотрицательные палочки составили 36 штаммов (43,4%, 36/83). Эта группа представлена в основном *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%) и *Acinetobacter baumannii* (5,2%). В 4 случаях (1,9%) ИК были обусловлены *Stenotrophomonas maltophilia*, в трех случаях (1,4%) – *Sphingomonas paucimobilis*, в двух случаях (по 0,95% каждый вид) – *Alcaligenes xylosoxidans* и *Ochrobactrum anthropi*, по одному случаю (по 0,5% каждый вид) – *Acinetobacter haemolyticus* и *Achromobacter denitrificans*. При фунгемии в основном регистрировались дрожжевые грибы рода *Candida* (*C. parapsilosis* – 3,3%, *C. krusei* – 1,4%, *C. albicans* – 0,95%, *C. sake* – 0,5%, *C. inconspicua* – 0,5%, *C. tropicalis* – 0,5%). Кроме кандид, в единичных случаях были выделены редкие виды дрожжевых грибов: *Cryptococcus neoformans* (0,95%), *Trichosporon beigeli* (0,5%), *Blastoschizomyces capitatus* (0,5%).

Группу прочих возбудителей ИК составили пять видов микроорганизмов: *Listeria monocytogenes* (1,4%), *Gemella morbillorum* (0,95%), а также *Bacillus cereus*, *Actinomyces israelii* и *Corynebacterium jeikeium* (по 0,5% каждый).

Таким образом, состав возбудителей ИК у взрослых онкогематологических больных разнообразен, но лидирующими возбудителями следует считать:

- 1) *S. epidermidis* (15,7%);
- 2) *Escherichia coli* (11,9%);
- 3) *E. faecium* (9,0%);
- 4) *S. aureus* (8,1%);
- 5) *Klebsiella pneumoniae* (7,1%) и *Candida spp.* (7,1%);
- 6) *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%) и *Acinetobacter baumannii* (5,2%).

Сравнительный анализ полученных нами результатов и международных данных европейской системы эпидемиологического надзора (ECDC, более 1500 клиник в 33 странах)

Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных из крови взрослых онкогематологических больных в 2005–2013 гг. при эпизодах бактериемии, без учета критериев оценки клинической значимости

Микроорганизмы	2005, n (%)	2006, n (%)	2007, n (%)	2008, n (%)	2009, n (%)	2010, n (%)	2011, n (%)	2012, n (%)	2013, n (%)	Всего, n (%)
Грамположительные кокки	42 (58,3)	15 (48,4)	32 (56,1)	32 (61,5)	39 (70,9)	26 (66,7)	17 (65,4)	20 (64,5)	19 (65,5)	242 (61,7)
КНС:	36 (50,0)	10 (32,3)	22 (38,6)	24 (46,2)	31 (56,4)	19 (48,7)	13 (50,0)	16 (51,6)	16 (55,2)	187 (47,7)
<i>S. epidermidis</i>	20 (27,8)	6 (19,4)	14 (24,6)	15 (28,8)	18 (32,7)	10 (25,6)	6 (23,1)	6 (19,4)	10 (34,5)	105 (26,8)
<i>S. haemolyticus</i>	4 (5,6)	0	3 (5,3)	3 (5,8)	6 (10,9)	5 (12,8)	4 (15,4)	6 (19,4)	3 (10,3)	34 (8,7)
<i>S. hominis</i>	5 (6,9)	4 (12,9)	3 (5,3)	3 (5,8)	6 (10,9)	2 (5,1)	1 (3,8)	4 (12,9)	3 (10,3)	31 (7,9)
<i>S. sciuri</i>	0	0	0	0	0	0	1 (3,8)	0	0	1 (0,3)
<i>S. capitis</i>	0	0	0	0	0	0	1 (3,8)	0	0	1 (0,3)
<i>S. caprae</i>	0	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>S. warnerii</i>	4 (5,6)	0	1 (1,8)	2 (3,8)	0	1 (2,6)	0	0	0	8 (2,2)
<i>S. saprophyticus</i>	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>S. lugdunensis</i>	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (2,6)	0	0	0	2 (0,6)
<i>S. auricularis</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>S. chromogenes</i>	2 (2,8)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)
<i>S. aureus</i>	3 (4,2)	3 (9,7)	2 (3,5)	1 (1,9)	4 (7,3)	2 (5,1)	0	1 (3,2)	1 (3,4)	17 (4,3)
<i>Streptococcus</i> spp.:	1 (1,4)	2 (6,5)	0	1 (1,9)	0	2 (5,1)	2 (7,7)	1 (3,2)	0	9 (2,5)
<i>Str. mitis</i>	1 (1,4)	2 (6,5)	0	0	0	2 (5,1)	1 (3,8)	0	0	6 (9,3)
<i>Str. anginosus</i>	0	0	0	0	0	0	1 (3,8)	1 (3,2)	0	2 (0,6)
<i>Str. pneumoniae</i>	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Enterococcus</i> spp.:	2 (2,8)	0	8 (14,0)	6 (11,5)	4 (7,3)	3 (7,6)	2 (7,7)	2 (6,5)	2 (6,9)	29 (7,4)
<i>E. faecalis</i>	0	0	1 (1,8)	2 (3,8)	0	0	1 (3,7)	2 (6,5)	0	6 (1,7)
<i>E. faecium</i>	2 (2,8)	0	5 (8,8)	2 (3,8)	4 (7,3)	3 (7,6)	1 (3,8)	0	2 (6,9)	19 (4,8)
<i>E. durans</i>	0	0	2 (3,5)	2 (3,8)	0	0	0	0	0	4 (1,1)
Грамотрицательные палочки	14 (19,4)	8 (25,8)	15 (26,3)	13 (25,0)	7 (12,7)	7 (17,9)	5 (19,2)	8 (25,8)	6 (20,7)	83 (21,2)
<i>Escherichia coli</i>	4 (5,6)	3 (9,7)	4 (7,0)	3 (5,8)	3 (5,5)	2 (5,1)	2 (7,7)	3 (9,7)	1 (3,4)	25 (6,4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1 (1,8)	1 (1,9)	0	0	0	1 (3,2)	0	3 (0,8)
<i>Pantoea (Enterobacter) agglomerans</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,4)	1 (3,2)	1 (1,8)	4 (7,7)	1 (1,8)	3 (7,6)	1 (3,8)	1 (3,2)	2 (6,9)	14 (3,6)
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Citrobacter freundii</i> complex	0	1 (3,2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Serratia marcescens</i>	0	1 (3,2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (5,6)	1 (3,2)	3 (5,3)	0	0	0	1 (3,8)	2 (6,5)	1 (3,4)	12 (3,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (2,8)	0	2 (3,5)	1 (1,9)	1 (1,8)	2 (5,1)	1 (3,8)	1 (3,2)	1 (3,4)	11 (2,8)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	0	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1 (1,4)	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	2 (0,6)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0	1 (1,8)	2 (3,8)	0	0	0	0	0	3 (0,8)
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	0	0	1 (1,8)	1 (1,9)	0	0	0	0	0	2 (0,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (3,2)	1 (1,8)	1 (1,9)	0	0	0	0	1 (3,4)	4 (1,0)
Грибы	3 (4,2)	1 (3,2)	1 (1,8)	4 (7,7)	3 (5,5)	2 (5,1)	3 (11,5)	1 (3,2)	1 (3,4)	19 (4,8)
<i>Candida</i> spp.:	2 (2,8)	1 (3,2)	1 (1,8)	4 (7,7)	1 (1,8)	1 (2,6)	3 (11,5)	1 (3,2)	1 (3,4)	15 (3,8)
<i>C. albicans</i>	1 (1,4)	0	1 (1,8)	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (1,4)	0	0	2 (3,8)	1 (1,8)	1 (2,6)	2 (7,7)	0	0	7 (1,9)
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0	0	1 (3,8)	1 (3,2)	1 (3,4)	3 (0,8)
<i>C. sake</i>	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>C. inconspicua</i>	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>C. tropicalis</i>	0	1 (3,2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
Прочие дрожжевые:	1 (1,4)	0	0	0	2 (3,6)	1 (2,6)	0	0	0	4 (1,1)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (1,4)	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	2 (0,6)
<i>Trichosporon beigeli</i>	0	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	0	0	0	0	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (0,3)
Прочие	13 (18,1)	7 (22,6)	9 (15,8)	3 (5,8)	6 (10,9)	4 (10,3)	1 (3,8)	2 (6,5)	4 (13,8)	50 (12,8)
<i>Bacillus</i> spp.	3 (4,2)	2 (6,5)	3 (5,3)	2 (3,8)	3 (5,5)	1 (2,6)	0	2 (6,5)	2 (6,9)	18 (4,6)
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (2,8)	2 (6,5)	2 (3,5)	1 (1,9)	0	1 (2,6)	1 (3,8)	0	1 (3,4)	10 (2,6)
<i>Micrococcus</i> spp.	5 (6,9)	2 (6,5)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (5,1)	0	0	0	12 (3,3)
<i>Gemella morbillorum</i>	2 (2,8)	0	1 (1,8)	0	0	0	0	0	0	3 (0,8)
<i>Lactococcus lactis</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	1 (3,2)	1 (1,8)	0	0	0	0	0	1 (3,4)	3 (0,8)
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)
<i>Actinomyces israelii</i>	0	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0	1 (0,3)
Всего (100%)	72	31	57	52	55	39	26	31	29	392

Таблица 3

Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных из крови взрослых онкогематологических больных в 2005–2013 гг. при ИК, с учетом критериев оценки их клинической значимости

Микроорганизмы	2005, n (%)	2006, n (%)	2007, n (%)	2008, n (%)	2009, n (%)	2010, n (%)	2011, n (%)	2012, n (%)	2013, n (%)	Всего, n (%)
Грамположительные кокки	11 (36,7)	8 (44,4)	16 (47,1)	15 (46,9)	16 (59,3)	10 (52,6)	10 (52,6)	6 (40,0)	8 (50,0)	100 (47,6)
КНС:	5 (16,7)	3 (16,7)	6 (17,6)	7 (21,9)	8 (29,6)	5 (26,3)	6 (31,6)	3 (20,0)	5 (31,3)	48 (22,9)
<i>S. epidermidis</i>	5 (16,7)	3 (16,7)	5 (14,7)	4 (12,5)	4 (14,8)	3 (15,8)	4 (21,1)	2 (13,3)	3 (18,8)	33 (15,7)
<i>S. haemolyticus</i>	0	0	0	3 (9,3)	2 (7,4)	2 (10,5)	2 (10,5)	0	0	9 (4,3)
<i>S. hominis</i>	0	0	0	0	2 (7,4)	0	0	1 (6,7)	2 (12,5)	3 (1,4)
<i>S. lugdunensis</i>	0	0	1 (2,9)	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (10,0)	3 (16,7)	2 (5,9)	1 (3,1)	4 (14,8)	2 (10,5)	0	1 (6,7)	1 (6,3)	17 (8,1)
<i>Streptococcus</i> spp.:	1 (3,3)	2 (11,1)	0	1 (3,1)	0	0	2 (10,5)	0	0	6 (2,9)
<i>Str. mitis</i>	1 (3,3)	2 (11,1)	0	0	0	0	1 (5,3)	0	0	4 (1,9)
<i>Str. anginosus</i>	0	0	0	0	0	0	1 (5,3)	0	0	1 (0,5)
<i>Str. pneumoniae</i>	0	0	0	1 (3,1)	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Enterococcus</i> spp.:	2 (6,7)	0	8 (23,5)	6 (18,8)	4 (14,8)	3 (15,8)	2 (10,5)	2 (13,3)	0	29 (13,8)
<i>E. faecalis</i>	0	0	1 (2,9)	2 (6,3)	0	0	1 (5,3)	2 (13,3)	0	6 (2,9)
<i>E. faecium</i>	2 (6,7)	0	5 (14,7)	2 (6,3)	4 (14,8)	3 (15,8)	1 (5,3)	0	2 (12,5)	19 (9,0)
<i>E. durans</i>	0	0	2 (5,9)	2 (6,3)	0	0	0	0	0	4 (1,9)
Грамотрицательные палочки	14 (46,7)	8 (44,4)	15 (44,1)	13 (40,6)	7 (25,9)	7 (36,8)	5 (26,3)	8 (53,3)	6 (37,5)	83 (39,5)
<i>Escherichia coli</i>	4 (13,3)	3 (16,7)	4 (11,8)	3 (9,3)	3 (11,1)	2 (10,5)	2 (10,5)	3 (20,0)	1 (6,3)	25 (11,9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1 (2,9)	1 (3,1)	0	0	0	1 (6,7)	0	3 (1,4)
<i>Pantoea (Enterobacter) agglomerans</i>	1 (3,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,9)	4 (12,5)	1 (3,7)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (6,7)	2 (12,5)	15 (7,1)
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	0	1 (2,9)	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Citrobacter freundii</i> complex	0	1 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Serratia marcescens</i>	0	1 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (13,3)	1 (5,6)	3 (8,8)	0	0	0	1 (5,3)	2 (13,3)	1 (6,3)	12 (5,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (6,7)	0	2 (5,9)	1 (3,1)	1 (3,7)	2 (10,5)	1 (5,3)	1 (6,7)	1 (6,3)	11 (5,2)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1 (3,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	0	0	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1 (3,3)	0	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	2 (0,95)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0	1 (2,9)	2 (6,3)	0	0	0	0	0	3 (1,4)
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	0	0	1 (2,9)	1 (3,1)	0	0	0	0	0	2 (0,95)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (5,6)	1 (2,9)	1 (3,1)	0	0	0	0	1 (6,3)	3 (1,4)
Грибы	3 (10,0)	1 (5,6)	1 (2,9)	4 (12,5)	3 (11,1)	2 (10,5)	3 (15,8)	1 (6,7)	1 (6,3)	19 (9,0)
<i>Candida</i> spp.:	2 (6,7)	1 (5,6)	1 (2,9)	4 (12,5)	1 (3,7)	1 (5,3)	3 (15,8)	1 (6,7)	1 (6,3)	15 (7,1)
<i>C. albicans</i>	1 (3,3)	0	1 (2,9)	0	0	0	0	0	0	2 (0,95)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (3,3)	0	0	2 (6,3)	1 (3,7)	1 (5,3)	2 (10,5)	0	0	7 (3,3)
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0	0	1 (5,3)	1 (6,7)	1 (6,3)	3 (1,4)
<i>C. sake</i>	0	0	0	1 (3,1)	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>C. inconspicua</i>	0	0	0	1 (3,1)	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>C. tropicalis</i>	0	1 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
Прочие дрожжевые:	1 (3,3)	0	0	0	2 (7,4)	1 (5,3)	0	0	0	4 (1,9)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (3,3)	0	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	2 (0,95)
<i>Trichosporon beigelii</i>	0	0	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	0	0	0	0	0	1 (5,3)	0	0	0	1 (0,5)
Прочие	2 (6,7)	1 (5,6)	2 (5,9)	0	1 (3,7)	0	1 (5,3)	0	1 (6,3)	8 (3,8)
<i>Bacillus cereus</i>	1 (3,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Gemella morbillorum</i>	1 (3,3)	0	1 (2,9)	0	0	0	0	0	0	2 (0,95)
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	1 (5,6)	1 (2,9)	0	0	0	0	0	1 (6,3)	3 (1,4)
<i>Actinomyces israelii</i>	0	0	0	0	1 (3,7)	0	0	0	0	1 (0,5)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0	0	0	0	0	0	1 (5,3)	0	0	1 (0,5)
Всего (100%)	30	18	34	32	27	19	19	15	16	210

по таксономической структуре возбудителей ИК [18] показал, что по основной части возбудителей данные различаются незначительно: КНС – 22,9% против 28,0%; *S. aureus* – 8,1% против 11,4%; *E. coli* – 11,9% против 7,5%; *Enterococcus* spp. – 13,8% против 12,5%; *Klebsiella* spp. – 7,1% против 6,5%; *Acinetobacter* spp. – 5,7% против 2,3%; *Enterococcus* spp. – 13,8% против 12,5%; *P. aeruginosa* – 5,7% против 7,9%; *Candida* spp. – 7,1% против 6,3% соответственно. Исключение составляют *S. aureus* (8,1% против 11,4%), *Acinetobacter* spp.

(5,7% против 2,3%) и *E. coli* (11,9% против 7,5% соответственно). При сравнении частоты регистрации лидирующих возбудителей, выделенных из крови взрослых онкогематологических больных РОНЦ в 1997–2003 гг. [19] и в 2005–2013 гг., также нет особых различий. Исключение составляют *S. aureus* (достоверное снижение частоты его выделения в последние годы с 19,1 до 8,1%, $p < 0,002$) и *Acinetobacter* spp. (достоверное увеличение с 1,6 до 5,7%, $p < 0,05$). Следует отметить, что, несмотря на некоторое постоянство спектра

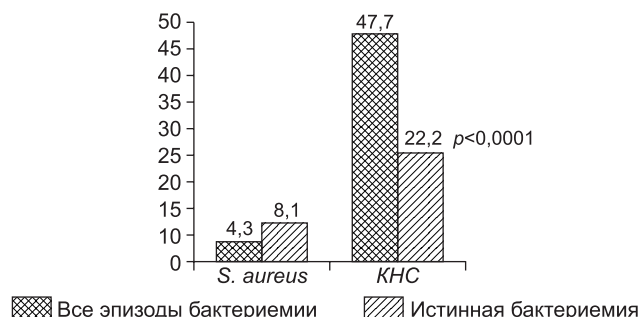


Рис. 3. Место стафилококков в таксономической структуре возбудителей ИК у взрослых онкогематологических больных с учетом критериев оценки клинической значимости (2005–2013 гг.).

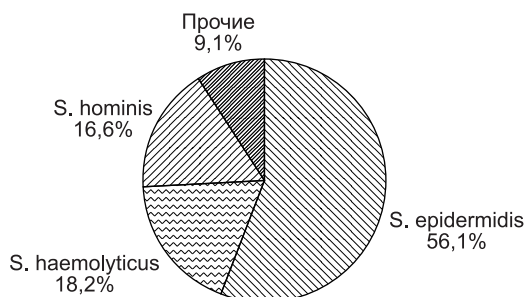


Рис. 4. Частота выделения отдельных видов КНС при эпизодах бактериемии у взрослых онкогематологических больных (2005–2013 гг.).

лидирующих возбудителей бактериемии у онкогематологических больных РОНЦ, он пополняется ранее никогда не регистрировавшимися микроорганизмами. Расширение спектра возбудителей в группе иммунокомпрометированных больных обусловлено различными причинами, в том числе прогрессом в области терапии и диагностики основного заболевания (введение в практику новых, более агрессивных препаратов и схем лечения, активное внедрение инвазивных лечебно-диагностических процедур и проч.). Следует также учитывать совершенствование микробиологических методов диагностики ИК и идентификации возбудителей [11]. По данным зарубежной литературы [20], за последние десятилетия спектр возбудителей, выделяемых из крови больных при фебрильной нейтропении, активно расширяется. В 1960-х и 1970-х годах среди возбудителей опасных для жизни инфекций преобладали грамотрицательные палочки. В 1980-х и 1990-х годах грамположительные микроорганизмы стали более распространенными, вероятно, в связи с увеличением частоты использования венозных катетеров и системной профилактики фторхинолонами, что способствует инвазии и колонизации ранее не регистрируемых или редко выделяемых микроорганизмов. В настоящее время КНС по-прежнему являются наиболее распространенными возбудителями при бактериемии во многих странах. Однако достаточно часто из крови стали выделяться грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (например, кишечная палочка, клебсиелла и проч.), неферментирующие грамотрицательные палочки (например, *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и проч.). В нашем исследовании также прослеживаются аналогичные тенденции.

Заключение. Эффективность терапии, которая основана на данных по таксономической структуре и антибиотикорезистентности истинных возбудителей ИК, безусловно, связана со снижением дополнительных затрат на лечение пациента. Применение критериев оценки клинической значимости микроорганизмов, выделенных из крови, позволяет:

- исключить ложноположительные результаты из анализа данных;
- получить достоверные данные для оценки значения различных микроорганизмов в структуре возбудителей бактериемии;
- разработать эффективную стратегию и тактику своевременной и адекватной эмпирической терапии;
- сократить расходы и время, необходимые для диагностики бактериемии и терапии ее возможных последствий.

Таким образом, своевременная и корректная диагностика бактериемии существенно влияет на снижение числа случаев необоснованного и неадекватного назначения antimicrobных препаратов, что не может не сказаться на результатах терапии инфекционных осложнений у больных. Большое значение приобретает решение организационных вопросов по соблюдению всех требуемых правил получения гемокультур непосредственно в клиническом отделении. На современном этапе полноценное решение поставленных перед клиническими микробиологами задач по диагностике инфекционных осложнений возможно только при комплексном подходе, с применением новых методов, включая различные приборы и разработки в области микробиологической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

14. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Бактериемия у больных гемобластомами. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2002; 4: 21–33.
15. Багирова Н.С. *Микробиологическая диагностика и рациональные подходы к терапии сепсиса у онкогематологических больных: Дисс. ... д-ра мед. наук*. М.; 2003.
16. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. *Микробиологическая диагностика бактериемии. Пособие для врачей*. Минздрав РФ. М.; 2004.
17. Багирова Н.С. Современное состояние диагностики бактериемии. *Научно-практический журнал Сопроводительная терапия в онкологии*. 2006; 3: 23–38.

Поступила 13.03.15

REFERENCES

1. Weinstein M.P., Gary V. Doern. A Critical Appraisal of the Role of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Bloodstream Infections. *Journal of clinical microbiology*. 2011; 49 (9): S26–9.
2. Mancini N., Carletti S., Ghidoli N., Cichero P., Burioni R., Clementi M. The era of molecular and other non-culturebased methods in diagnosis of sepsis. *Clin. Microbiol.* 2010; 23: 235–51.
3. Schaub N., Frei R., Müller C. Addressing unmet clinical needs in the early diagnosis of sepsis. *Swiss Med. Wkly*. 2011; 141: w13244.
4. Wolk D., Fiorello A. B. Code sepsis: rapid methods to diagnose sepsis and detect hematopathogens: Part II: challenges to the laboratory diagnosis of sepsis. *Clin. Microbiol. Newslett.* 2010b; 32: 41–9.
5. Laupland B. Kevin, Deirdre L. Church. Population-Based Epidemiology and Microbiology of community-Onset Bloodstream Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27 (4): 647–64.
6. Baron E.J., Weinstein M.P., Dunne W., Yagupsky P., Welch D., Wilson D. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV*. Coordinating ed., E. J. Baron. ASM Press, Washington, D.C., 2005.
7. O’Grady N.P., Alexander M., Burns L.A. et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am. J. Infect. Control.* 2011; 39 (4, Suppl. 1): S1–34.
8. Weinstein M.P., Murphy J.R., Reller L.B. et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I: Laboratory and epidemiologic observations. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5: 35–53.
9. Roth A., Wiklund A.E., Pålsson A.S., Melander E.Z., Wullt M., Cronqvist J., Walder M., Sturegård E. Reducing Blood Culture Contamination by a Simple Informational Intervention. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (12): 4552–8.
10. Tompson F., M. Madeo. Blood cultures: towards zero false positives. *J. Infection Prevention*. 2009; 10 (Suppl. 1): s24–6.
11. Kim T.J., Weinstein M.P. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19: 513–20.
12. Dwivedi S., Bhalla R., Hoover D.R., Weinstein M.P. Discarding the initial aliquot of blood does not reduce contamination rates in intravenous-catheter-drawn blood cultures. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 2950–1.
13. Baron E.J., Miller J.M., Weinstein M.P. et al. A guide to utilization of

- the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57 (4): e22–121.
14. Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi.* 2002; 4: 21–33. (in Russian)
 15. Bagirova N.S. *Microbiological diagnosis and rational approaches to therapy of sepsis in patients with hematological malignancies: Diss.* Moscow; 2003. (in Russian)
 16. Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. *Microbiological diagnosis of bacteremia. Posobie dlya vrachev. Minzdrav RF.* Moscow; 2004. (in Russian)
 17. Bagirova N.S. Modern state of diagnosis of bacteremia. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal Soprovoditel'naya terapiya v onkologii.* 2006; 3: 23–38. (in Russian)
 18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control; 2009. (Surveillance Report – 2.6 Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections). 2010: 167–78.
 19. Bagirova N., Dmitrieva N. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *J. Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (Suppl. 2): 678.
 20. Girmenia Corrado and Francesco Menichetti. Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients. *European Oncology & Haematology.* 2011; 7 (4): 270–7.

Received 13.03.15

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.9-022-078

Дятлов И.А.¹, Миронов А.Ю.², Шепелин А.П.¹, Алешкин В.А.²

СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ И САНИТАРНОЙ МИКРОБИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ПРОБЛЕМА ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ

¹ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, г. Оболонск;²ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва

В связи с продлением экономических санкций в отношении Российской Федерации со стороны США, стран Евросоюза, Японии, ряда других стран импортозамещение становится одной из стратегических задач отечественной экономики. Ограничиваться импортозамещением только товаров неправильно, поскольку в условиях санкций, когда доступ к зарубежным технологиям затруднен, России необходимо в ускоренном порядке замещать и зарубежные технологии отечественными разработками. Одним из направлений эффективного импортозамещения является локализация производства лабораторного оборудования и расходных материалов для клинической и санитарной микробиологии на территории Российской Федерации и стран Таможенного союза. В области диагностики опасных и социально-значимых инфекций в России имеются все импортозамещающие комплектующие для осуществления генодиагностики, иммунодиагностики, биосенсорных и биочиповых подходов, выделения и хранения живых культур микробов, реализации высокотехнологичных методов диагностики. В то же время практически отсутствует отечественное диагностическое приборостроение для микробиологии. Немногочисленные приборы отечественного производства более чем на 50% состоят из импортных комплектующих. Для использования отечественных комплектующих необходимо оснащать микробиологические лаборатории только импортными приборами открытого типа. Наиболее перспективными к внедрению отечественными разработками следует считать мультиплексные ПЦР-тест-системы и биочипы на основе отечественных плоттеров и ридеров. Для современных разработок диагностического оборудования и средств диагностики необходимо пополнение национальных коллекций бактериальных и вирусных патогенов, а также отработка организационных схем поступления штаммов в коллекции. Представленные данные по обоснованию номенклатуры лабораторного оборудования и расходных материалов позволяют в полном объеме удовлетворить потребности клинической и санитарной микробиологии в приборах, питательных средах, расходных материалах отечественного производства и отказаться от импортных поставок, не снижая при этом качества микробиологических исследований, что обеспечит адекватный ответ на возникающие вызовы и новые биологические угрозы, и поддержание биобезопасности Российской Федерации на должном уровне.

Ключевые слова: клиническая микробиология; санитарная микробиология; тенденции развития; импортозамещение.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (8): 61–64.

Dyatlov I.A.¹, Mironov A.Yu.², Shepelin A.P.¹, Aleshkin V.A.²

THE CONDITION AND TENDENCIES OF DEVELOPMENT OF CLINICAL AND SANITARY MICROBIOLOGY IN THE RUSSIAN FEDERATION AND PROBLEM OF IMPORT SUBSTITUTION

¹The state research center of applied microbiology and biotechnology of Rospotrebnadzor, 142229 Obolensk, Russia; ²The G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

The import substitution becomes one of the strategic tasks of national economy as a result of prolongation of economic sanctions concerning the Russian Federation of part of the USA, EU countries, Japan and number of other countries. It is not proper to be limited in import substitution only by goods because in conditions of sanctions when access to foreign technologies is complicated Russia is needed to substitute foreign technologies by national designs in faster manner. One of directions of effective import substitution is localization of production of laboratory equipment and consumables for clinical and sanitary microbiology on the

Для корреспонденции: Миронов Андрей Юрьевич, andy.60@mail.ru

For correspondence: Mironov A. Yu, andy.60@mail.ru