

ПОЛИРЕЗИСТЕНТНАЯ МИКРОФЛОРА В СТРУКТУРЕ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Целью работы являлось исследование структуры и определение фенотипов антибиотикорезистентности микрофлоры, выделенной из крови пациентов многопрофильного стационара за период с 2013 по 2017 г. Взятие материала осуществлялось во флаконы BacT/ALERT, содержащие питательные среды, с последующей инкубацией крови. В случае положительного результата материал из флаконов рассевался на плотные питательные среды. Видовая идентификация проводилась с использованием коммерческих биохимических тест-систем API и методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Оценка антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов выполнялась классическим диско-диффузионным методом. С 2013 по 2017 г. было проведено 3504 исследования крови, из них 16,8% дали положительные результаты. Из выделенных штаммов 69,6% являлись грамположительными, 27% – грамотрицательными, 3,4% относились к грибам. В структуру грамположительных бактерий входили *Staphylococcus* spp. – 71,46%, *Enterococcus* spp. – 21,22% и *Streptococcus* spp. – 7,32%. Среди стафилококков преобладали *S. aureus* (47,8%) (в 62,14% случаев являлись метициллинрезистентными) и коагулазонегативные стафилококки. Среди представителей рода *Enterococcus* преобладали *E. faecalis* (27% резистентны к макролидам, 14% – к фторхинолонам) и *E. faecium* (69% резистентны к пеницилинам, фторхинолонам, макролидам). Среди стрептококков были выделены *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и стрептококки из группы альфа-зеленящих. Клинически значимые виды стрептококков в 33,3% случаев были резистентны к макролидам и фторхинолонам. В структуре грамотрицательных бактерий преобладали *Enterobacteriaceae* – 71,07% (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*); доля неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) составила 28,93%. Большинство грамотрицательных бактерий являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра. В структуре НФГОБ выделялись *Acinetobacter baumannii* – 56,5% (81% полирезистентны), *Pseudomonas aeruginosa* – 30,4% (50% – продуценты карбапенемаз), *Stenotrophomonas maltophilia* – 10,9% и другие. Таким образом, микробиологическое исследование крови при септических состояниях является неотъемлемой частью диагностического поиска, выбора этиотропной терапии и мониторинга её эффективности.

Ключевые слова: сепсис; антибиотикорезистентность; полирезистентность; продуценты бета-лактамаз расширенного спектра; неферментирующие грамотрицательные бактерии; внутрибольничные инфекции.

Для цитирования: Козлов А.В., Гусякова О.А., Лямин А.В., Кецко Ю.Л., Халиулин А.В., Ерещенко А.А. Полирезистентная микрофлора в структуре микроорганизмов, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (9): 574-578. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-574-578>

Kozlov A.V., Gusyakova O.A., Lyamin A.V., Kezko J.L., Khaliulin A.V., Ereshchenko A.A.

POLYRESISTENT MICROFLORA IN THE STRUCTURE OF MICROORGANISMS DIVIDED FROM BLOOD OF PATIENTS OF THE GENERAL HOSPITAL

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia.

The aim of our research was to evaluate the structure and the determination of the phenotypes of antibiotic resistance of microflora isolated from patients' blood in a multidisciplinary hospital during the period from 2013 to 2017. The material was taken into BacT / ALERT bottles containing nutrient media, followed by incubation of blood. In case of a positive result, the material from the vials was dispersed into dense nutrient media. Species identification was carried out using commercial biochemical API test systems and MALDI-TOF mass spectrometry. The antibiotic resistance of the isolated microorganisms was evaluated by a classical disc-diffusion method. From 2013 to 2017, 3504 blood tests were performed, of which 16.8% were positive. Of the isolated strains, 69.6% were Gram-positive, 27% were Gram-negative, and 3.4% were fungi. The structure of Gram-positive bacteria included *Staphylococcus* spp - 71.46%, *Enterococcus* spp. - 21.22% and *Streptococcus* spp - 7.32%. *Staphylococcus aureus* (47.8%) prevailed among staphylococci (in 62.14% were methicillin-resistant) and coagulase-negative staphylococci. Among the genus *Enterococcus* spp, *Enterococcus faecalis* prevailed (27% resistant to macrolides, 14% to fluoroquinolones) and *Enterococcus faecium* (69% resistant to penicillins, fluoroquinolones, macrolides). *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and streptococci from the group of alpha-greening were isolated from streptococci. Clinically significant types of streptococci in 33.3% were resistant to macrolides and fluoroquinolones. In the structure of gram-negative bacteria, *Enterobacteriaceae* prevailed - 71.07% (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*); the proportion of non-fermenting Gram-negative bacteria (NFGOB) was 28.93%. Most Gram-negative bacteria were producers of extended-spectrum beta-lactamases (BLBRs). In NFGOB structure allocated *Acinetobacter baumannii* - 56.5% (81% polyresistant), *Pseudomonas aeruginosa* - 30.4% (50% - Carbapenemase Producing Organisms), *Stenotrophomonas maltophilia* - 10.9%. Thus, microbiological research in septic blood conditions is an integral part of the diagnostic search, selection of etiotropic therapy and monitoring of its effectiveness.

Key words: sepsis; antibiotic resistance; polyresistance; producers of expanded-spectrum beta-lactamase; non-fermenting gram-negative bacteria; nosocomial infection.

For citation: Kozlov A.V., Gusyakova O.A., Lyamin A.V., Kezko J.L., Khaliulin A.V., Ereshchenko A.A. Polyresistent microflora in the structure of microorganisms divided from blood of patients of the general hospital. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (9): 574-578 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-574-578>

For correspondence: *Kozlov Andrey Vladimirovich*, assistant of the chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics; e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru

Information about authors:

Kozlov A.V. <https://orcid.org/0000-0001-9384-6854>

Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>

Khaliulin A.V., <http://orcid.org/0000-0003-4689-8904>

Gusyakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>

Kezko J.L. <https://orcid.org/0000-0002-2749-8692>

Ereshchenko, A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4221-4440>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 16.05.2018

Accepted 25.05.2018

Введение. Сепсис в настоящее время рассматривается как результат бесконтрольного системного воспалительного ответа на присутствие инфекционного агента в организме [1]. Септические состояния являются одной из актуальных медико-социальных проблем, обусловленной высокой летальностью (по данным ряда авторов, до 50% случаев сепсиса заканчиваются летально [2–4]), сложностью диагностики и высокими финансово-экономическими затратами [5]. На сегодняшний день наиболее часто сепсис встречается в хирургической практике, в отделении реанимации интенсивной терапии, гематологии, онкологии, гинекологии [6].

Терминологически для характеристики ответа организма на генерализованную инфекцию, кроме понятия «сепсис», используют также «тяжёлый сепсис», «септический шок», «синдром полиорганной дисфункции», «рефрактерный септический шок». Описанный понятийный аппарат был предложен в 1992 г. Американским колледжем пульмонологов и Обществом специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) и включает ряд клинических, лабораторных и патогенетических признаков, отображающих глубину и тяжесть системного воспалительного ответа. В 2016 г. произошёл «переломный» момент во взглядах мирового медицинского сообщества на проблему сепсиса, что было отражено в сохранении двух чётко сформулированных понятий «сепсис» и «септический шок». Остальные классификационные группы ACCP/SCCM было рекомендовано исключить из использования [7]. Клинически тяжёлые состояния пациентов с сепсисом в отделениях ОРИТ оценивают с использованием набора клинико-прогностических шкал, позволяющих стратифицировать риск развития жизнеугрожающих осложнений в ряде случаев. Для определения и анализа степени органной дисфункции используют шкалу SOFA, которая учитывает состояние 6 систем организма. При этом ограничения применения данной шкалы связаны с детским возрастом пациентов, а также невозможностью оценки интенсивности проводимой терапии. [8]

С точки зрения диагностики септических состояний ситуация далеко неоднозначная и обусловлена в основном тем, что сепсис как клиничко-лабораторный синдром не имеет патогномоничных признаков и достаточно часто протекает в форме «масок» под видом неинфекционных заболеваний. Принимая во внимание, что любой инфекционный процесс – это взаимоотношение макро- и микроорганов, на современном этапе ведутся поиски специфичных и чувствительных маркёров системного воспалительного ответа со стороны организма, и в качестве таковых рассматриваются С-реактивный белок, интерлейкин-6, прокальцитонин, пре-сепсин. Однако необходимо отметить, что широкое использование определения уровней специфических белков привело к тому, что накопился достаточный практический опыт, показывающий, что биомаркёры не всегда обладают достаточной специфичностью и чувствительностью, соответственно трудности в дифференциации инфекционного или неинфекционного начала системного воспалительного ответа сохраняются [9]. Так, определение уровня С-реактивного белка для диагностики бактериального сепсиса всё больше критикует-

ся исследователями [10] в силу его неспецифичности и повышения при синдроме системной воспалительной реакции без наличия инфекции. Прокальцитонин является наиболее широко используемым маркёром, но и этот специфический белок обладает некоторыми ограничениями его использования как показателя инфекционной этиологии системного воспалительного ответа, что отражено в результатах исследований ряда авторов. Перспективным на настоящий момент представляется относительно новый предиктор сепсиса – пре-сепсин, являющийся растворимой частью комплекса CD14-липополисахарид-липополисахаридсвязывающий белок. Данный биомаркёр позволяет определить наличие сепсиса, тяжесть его течения, спрогнозировать осложнения и провести мониторинг эффективности антибактериальной терапии, но всё же подобрать этиотропное лечение на основании этого показателя не представляется возможным [11–13].

Наиболее надёжным подтверждением участия микроорганизмов в развитии септических состояний является выделение возбудителей из крови. В связи с этим встаёт вопрос об обязательном культуральном исследовании крови с целью выделения и идентификации этиологического фактора, хотя по данным ряда авторов, частота выявляемости положительных гемокультур при подозрении на сепсис колеблется от 23 до 45% [12, 14], что связано с нарушением правил взятия материала для исследования, недостаточной его кратностью, предшествующим применением антибактериальной химиотерапии, ингибиторными свойствами крови [4, 10]. Тем не менее ценность получаемых лабораторных данных при микробиологическом исследовании гемокультур сложно переоценить по причине возможности назначения этиотропной терапии и исключению эмпирического подбора антимикробного препарата из группы антибиотиков широкого спектра действия.

Отдельно необходимо отметить проблему полирезистентных микроорганизмов, которые будучи этиологическим фактором сепсиса во много раз усложняют терапевтическую тактику ведения пациента, увеличивают затраты на лечение, а также повышают смертность [15]. При этом в последнее время намечается тенденция к изменению спектра наиболее актуальных возбудителей сепсиса, и если раньше причинами сепсиса в основном являлись грамположительные кокки, то сейчас значимую долю «виновников» сепсиса чаще составляют грамотрицательные микроорганизмы – представители родов *Esherichia*, *Klebsiella* [15, 16].

Целью работы было исследование структуры и определение фенотипов антибиотикорезистентности микрофлоры, выделенной из крови пациентов многопрофильного стационара за период с 2013 по 2017 г.

Материал и методы. Исследование проведено на базе клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (стационар учреждения рассчитан на 1100 коек). Взятие материала осуществлялось во флаконы BacT/ALERT, содержащие питательные среды для выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов и адсорбирующие полимерные гранулы для возможности анализа образцов от пациентов, которым уже проводится антибактериальная те-

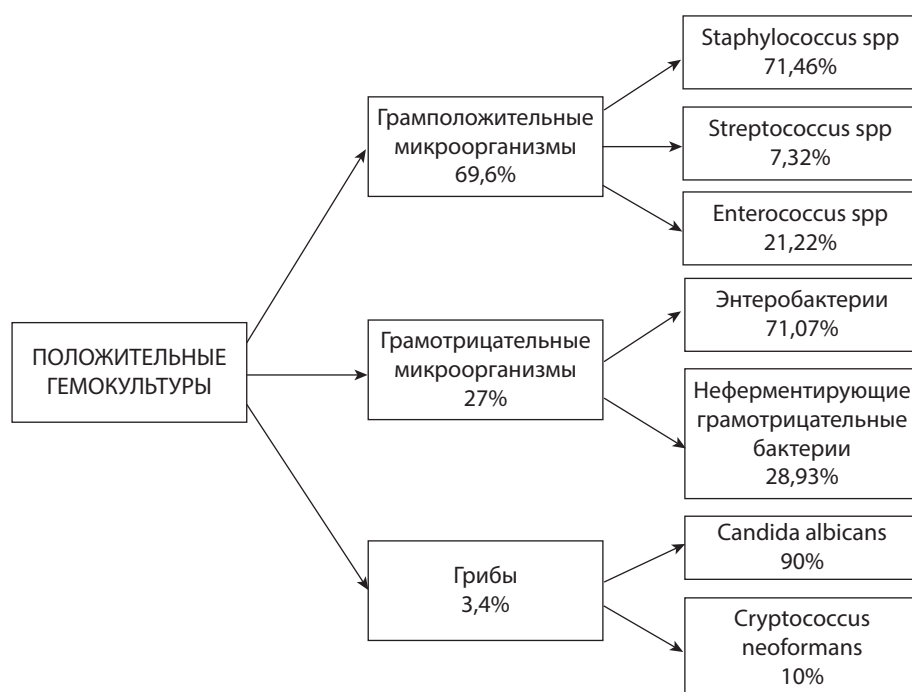


Рис. 1. Структура микрофлоры, выделенной из крови пациентов (клиники СамГМУ, 2013–2017 гг.).

рапия. Далее выполнялась первичная инкубация крови с помощью бактериологического анализатора BacT/ALERT 3D («bioMérieux»). В случае положительного результата материал из флаконов рассевался на плотные питательные среды: 5% кровяной агар, коммерческие хромогенные дифференциально-диагностические среды, среду Сабуро, агар Эндо. Для видовой идентификации в период исследований с 2013 по 2015 г. применялись коммерческие биохимические тест-системы API, с 2016 по 2017 г. стал доступен метод MALDI-TOF масс-спектрометрии при помощи масс-спектрометра Microflex LT («Bruker»). Оценка чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводилась классическим диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04, с 2015 г. использовались вновь вышедшие клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». У всех энтеробактерий в дополнение к основным методам определения антибиотикорезистентности осуществлялось выявление продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) с помощью метода двойных дисков. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) выявлялись штаммы, продуцирующие металло-бета-лактамазы с помощью метода двойных дисков с ЭДТА.

Результаты и обсуждение. Всего за период с 2013 по 2017 г. было проведено 3504 исследования крови, выявлено 589 (16,8%) случаев положительных посевов. При этом количество грамположительных микроорганизмов составило 69,6% (410), количество грамотрицательной флоры – 27% (159) и 3,4% (20) микроорганизмов относилось к грибам. Структура выделенной из крови пациентов микрофлоры представлена на рис. 1.

При рассмотрении состава грамположительной флоры отмечается наиболее частое выделение *Staphylococcus aureus* (47,8%) и коагулазонегативных стафилококков – их количество составило 52,2% от общего числа всех стафилококков. В основном это были *S. haemolyticus* (47,2% от общего числа коагулазонегативных стафилококков), *S. epidermidis*

(36%), *S. hominis* (16,8%). Данные микроорганизмы нередко являются представителями контаминирующей микрофлоры: их однократное выделение отмечалось у 97,6% пациентов, двукратное – у 1,6%, трёхкратное – у 0,8%. Данный факт демонстрирует низкую вероятность их участия в патологическом процессе. Результаты оценки антибиотикорезистентности выделенных штаммов *Staphylococcus* spp. представлены на рис. 2. Следует отметить, что 62,14% (87) выделенных изолятов *S. aureus* являлись метициллинрезистентными (MRSA), приоритетная роль данных возбудителей в развитии септических осложнений и распространении внутрибольничных инфекций (ВБИ) подтверждается данными и зарубежных исследователей [18, 19]. Среди коагулазонегативных стафилококков количество резистентных к оксациллину составило 56,86% (87), что свидетельствует о возможной контаминации проб микроорганизмами из внутрибольничной среды. Однако не стоит полностью исключать роль данных микроорганизмов в развитии патологических процессов, особенно у

пациентов с иммуносупрессией. Известно, что *S. epidermidis* выделяет протеолитические ферменты, схожие с протеазами *S. aureus*. Они имеют высокую гомологию аминокислотной последовательности цистеиновых протеаз, что указывает на их способность разрушать эластин, ингибитор плазмينا альфа-1, фибриноген и фибронектин [17].

Также была проведена оценка чувствительности к антибиотикам представителей рода *Enterococcus*. Были выделены 2 вида: *E. faecalis* и *E. faecium*. Среди *E. faecalis* 27% штаммов были резистентны к макролидам, 14% к фторхинолонам, в то время как в структуре *E. faecium* 69% штаммов проявляли антибиотикорезистентность к пенициллинам, фторхинолонам, макролидам. Среди представителей рода *Streptococcus* были выделены такие виды, как *S. pneumoniae* (56,7% от общего числа *Streptococcus* spp.), *S. pyogenes* (30%), 13,3% составили стрептококки из группы альфа-зеленящих: *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*. Данные микроорганизмы являются представителями нормальной флоры кожи и слизистых оболочек человека, соответственно их присутствие также может являться результатом контаминации. Среди клинически значимых видов стрептококков количество штаммов, резистентных к макролидам и фторхинолонам, составило 33,3%.

Особый интерес вызывает идентификация и исследование свойств грамотрицательной флоры, так как именно эти микроорганизмы наиболее часто вырабатывают механизмы резистентности к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам и как следствие являются возбудителями ВБИ. Среди бактерий семейства Enterobacteriaceae преобладали *Klebsiella pneumoniae* – 48,2% (54) и *Escherichia coli* – 41,1% (46). Также были выделены и идентифицированы бактерии рода *Enterobacter* – *E. cloacae* и *E. aerogenes*, их доля составила 8% (9). Кроме этого, встречались единичные штаммы энтеробактерий *Citrobacter koseri*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* – 2,7% (рис. 3).

При оценке антибиотикорезистентности выяснилось, что большинство возбудителей являются продуцентами БЛРС: среди *K. pneumoniae* их количество составило 77,8%

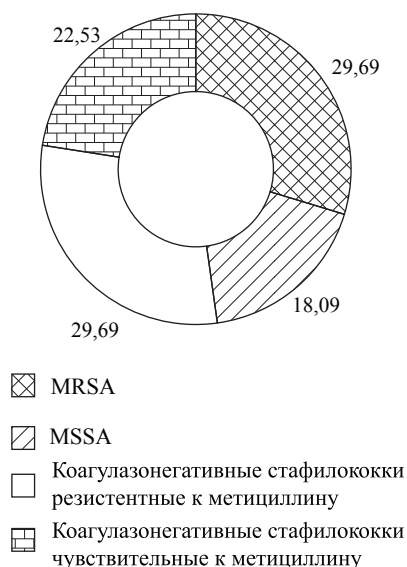


Рис. 2. Антибиотикорезистентность штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных из крови пациентов (клиники СамГМУ, 2013–2017 гг.).

(42), *E. coli* – 67,4% (31) и практически все представители рода *Enterobacter* – 88,9% (8). Таким образом, в нашем исследовании количество резистентных штаммов составило 71,7% от общего числа энтеробактерий, что примерно сопоставимо с данными по регионам РФ [20]. В отношении БЛРС-продуцирующих штаммов препаратами выбора должны являться карбапенемы, однако их высокая стоимость и необходимость сохранения в качестве препаратов резерва подталкивает к использованию ингибиторозащищённых пенициллинов и цефалоспоринов, что нередко является менее эффективным. Высокая выявляемость данных микроорганизмов подчёркивает необходимость проведения противоэпидемических мероприятий, включающих не только рациональное и обоснованное назначение антимикробных препаратов, но и регулярную ротацию дезинфицирующих средств.

Наиболее сложная ситуация обстоит с НФГОБ. Характерным признаком для микроорганизмов данной группы является их широкая распространённость во всех экологических нишах, однако попадая в больничную среду, отдельные представители НФГОБ приобретают патогенные свойства и выполняют ведущую роль в развитии нозокомиальных инфекций. В современной клинической и лабораторной практике важное значение имеет своевременное и качественное выделение из гемокультур НФГОБ, поскольку данные возбудители отличаются природной устойчивостью к ряду антибиотиков, значительно ограничивая клиницистов в выборе терапии, способностью образовывать биоплёнки на различных поверхностях, а также невосприимчивостью к некоторым дезинфицирующим средствам. Вызываемые данными микроорганизмами инфекции характеризуются тяжёлым длительным течением и высоким уровнем летальности. Все это в совокупности значительно осложняет терапию и приводит к распространению инфекций, вызванных этими микроорганизмами, возникновению ВБИ. В нашем исследовании из положительных гемокультур в структуре НФГОБ наиболее часто выделялись *A. baumannii* – 56,5% и *P. aeruginosa* – 30,4%, также были идентифицированы *Stenotrophomonas maltophilia* – 10,9% и 1 штамм *Achromobacter xylosoxidans* 2,2%.

Исследование антибиотикорезистентности НФГОБ также является важным этапом диагностики, так как у этой

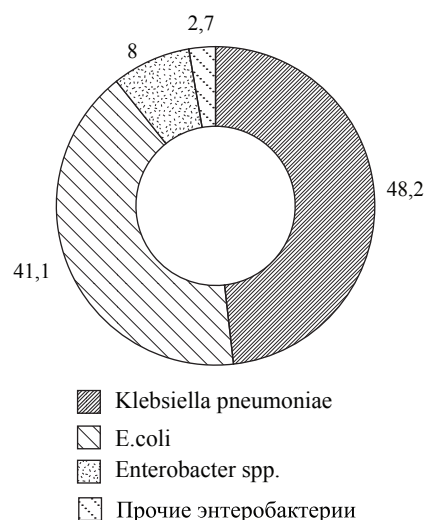


Рис. 3. Структура бактерий семейства Enterobacteriaceae, выделенных из крови пациентов (клиники СамГМУ, 2013–2017 гг.).

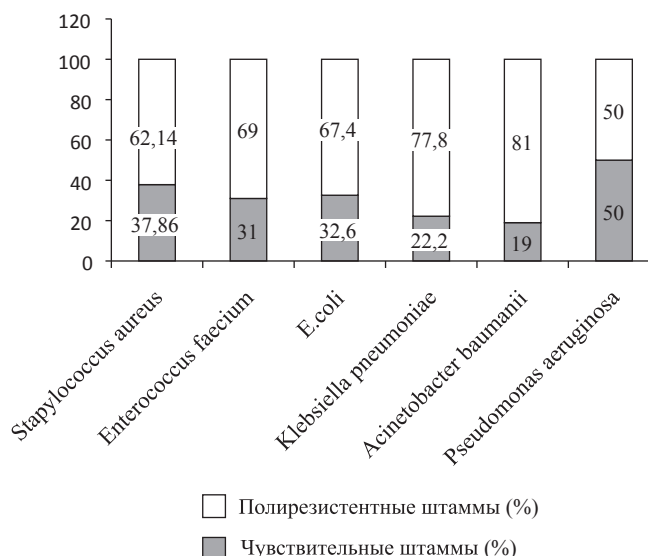


Рис. 4. Антибиотикорезистентность микрофлоры, выделенной из крови пациентов (клиники СамГМУ, 2013–2017 гг.).

группы микроорганизмов возможно формирование нескольких механизмов приобретённой устойчивости к антибактериальным препаратам; помимо продукции БЛРС, они нарушают проницаемость внешней мембраны микробной клетки, изменяют мишени действия препарата, обеспечивают функционирование системы активного выброса (эффлюкса) антибактериальных препаратов и выделяют металло-β-лактамазы (что делает невозможным применение карбапенемов). В нашем исследовании 81% штаммов *A. baumannii* проявляли полирезистентность, а среди *P. aeruginosa* 50% являлись продуцентами карбапенемаз, что значительно усложняло подбор этиотропного лечения и тактику ведения пациента, так как бактериемия, вызванная синегнойной палочкой, характеризуется высокой летальностью – до 40–50% и требует незамедлительной терапии [21].

Сводные результаты оценки антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов представлены на рис. 4.

Таким образом, микробиологическое исследование крови при септических состояниях является неотъемлемой частью не только диагностического поиска, но и мониторинга состояния пациента. Современные методы диагностики, такие как масс-спектрометрия, обеспечивают качественную и быструю видовую идентификацию, что позволяет своевременно назначить адекватную этиотропную терапию, а проведение исследований на антибиотикорезистентность даёт возможность её коррекции, что в целом способствует более быстрому выздоровлению пациента, снижению возможности развития осложнений, сокращению количества койко-дней, уменьшению экономического ущерба. Также информация о родстве возбудителей и их основных механизмах резистентности позволяет проводить эффективные противоэпидемические мероприятия, направленные на предотвращение формирования дополнительных факторов невосприимчивости к антибиотикам и дезинфицирующим средствам и распространения ВБИ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кишкун А.А. Современные технологические возможности этиологической диагностики сепсиса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 58.
2. Будкевич Л.И., Ликманов А.У., Сошкина В.В. Роль прокальцитонинового теста в ранней диагностике сепсиса у детей с обширными ожогами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56(6): 107-13.
3. Грувер К.П. Диагностика и терапия сепсиса на современном этапе. *Детские инфекции*. 2011; 10(1): 14-8.
4. Боронина Л.Г. 5-летний опыт применения количественного исследования прокальцитонина при диагностике бактериемий и сепсиса. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015; 4(55): 35-40.
6. Черенькая Т.В. Методы лабораторной диагностики возбудителей сепсиса. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55(5-6): 58-63.
7. Алиев С.А., Алиев Э.С., Ибрагимов Ф.И. Сепсис: эволюция взглядов, унификация критериев, дефиниции терминологии и классификации в свете современных представлений. Обзор литературы. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2017; 2: 8-16.
8. Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики. *Клинико-лабораторный консиллиум*. 2014; 2(49): 20-40.
9. Руднов В.А. Сепсис: современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010; 7(1): 48-57.
10. Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы). *Раны и раневые инфекции*. 2016; 3(2): 19-23.
11. Вельков В.В. Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко*. 2015; 2(1): 54-82.
12. Гординская Н.А., Лебедев М.Ю., Преснякова М.В. Значение определения пресепсина в диагностике сепсиса у пациентов с тяжелой термической травмой. *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2014; 1(8): 7-11.
13. Русанова Е.В., Лопатин А.Ф. Микробиологические аспекты диагностики сепсиса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 59.
14. Лабинская А.С., Волина Е.Г., ред. *Руководство по медицинской микробиологии. Книга 3, том 2*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2008.
15. Черенькая Т.В., Борисова Л.А., Александрова И.В., Косолапов Д.А. Этиологическая структура возбудителей бактериемии и сепсиса у больных реанимационного профиля в стационаре скорой помощи. *Неотложная медицинская помощь*. 2013; 2: 15-16.
16. Кишкун А.А. Диагностика и мониторинг эффективности лечения сепсиса с позиции доказательной медицины. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 58-9.
20. Эдельштейн М.В., Строчунский Л.С. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7(4): 323-36.

REFERENCES

1. Kishkun A.A. Modern technological possibilities of etiological diagnostics of sepsis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 9: 58. (in Russian)
2. Budkevich L.I., Lekmanov A.U., Soshkina V.V. Role of procalcitonin test in the early diagnosis of sepsis in children with extensive burns. *Rossiyskiy vestnik perionatologii i pediatrii*. 2011; 56(6): 107-13. (in Russian)
3. Gruver K. P. Diagnosis and Therapy of Sepsis at the Present Stage. *Detskie infektsii*. 2011; 10(1): 14-8. (in Russian)
4. Boronina L.G. Five years experience in the application of quantitative research procalcitonin in the diagnosis of bacteremia and sepsis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoj akademicheskoy nauki*. 2015; 4(55): 35-40. (in Russian)
5. Moore L.J., Moore F.A., Jones S.L. et al. «Sepsis in general surgery: a deadly complication». *The American Journal of Surgery*. 2009; 198: 868-74.
6. Chemenkaya T.V. Methods for Laboratory Diagnosis of Sepsis Pathogens. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55(5-6): 58-63. (in Russian)
7. Aliev S.A., Aliev E.S., Ibrahimov F.I. Sepsis: evolution of views, unification of criteria for the definition of terminology and classification in the light of modern views. A review of the literature. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2017; 2: 8-16. (in Russian)
8. Kozlov V.K. Sepsis, severe sepsis, septic shock: pathogenetic consideration of the diagnosis, clinical interpretation, principles and methodology of diagnostics. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2014; 2(49): 20-40. (in Russian)
9. Rudnov V.A. Sepsis: current approaches to diagnosis and intensive care (part one). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2010; 7(1): 48-57. (in Russian)
10. Zvyagin A.A., Demidova V.S., Smirnov G.V. Biological marker medications in the diagnosis and treatment of sepsis (literature review). *Rany i ranevye infektsii*. 2016; 3(2): 19-23. (in Russian)
11. Vel'kov V.V. Use of the biomarker presepsin for the early and highly specific diagnosis of sepsis. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni professora B.M. Kostjuchyonka*. 2015; 2(1): 54-82. (in Russian)
12. Gordinskaya N.A., Lebedev M.Yu., Presnyakova M.V. Significance of presepsin detection in sepsis diagnostics in patients with severe thermal injuries. *Voprosy travmatologii i ortopedii*. 2014; 1(8): 7-11. (in Russian)
13. Rusanova E.V., Lopatin A.F. Microbiological aspects of the diagnosis of sepsis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 9: 59. (in Russian)
14. Labinskaja A.S., Volina E.G., ed. *Manual on Medical Microbiology. Book 3, Volume 2. [Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Kniga 3, tom 2]*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanij; 2008. (in Russian)
15. Cheren'kaja T.V., Borisova L.A., Aleksandrova I.V., Kosolapov D.A. The etiological structure of bacteremia and sepsis causative agents in patients with intensive care in an emergency hospital. *Neotlozhnaya meditsinskaja pomoshch'*. 2013; 2: 15-6. (in Russian)
16. Kishkun A.A. Diagnosis and monitoring of the effectiveness of the treatment of sepsis from the perspective of evidence-based medicine. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 9: 58-9. (in Russian)
17. Oleksey A., Golonka E., Banbuna A., et al. Growth phase-elastolytic cysteine proteinase by Staphylococcus epidermidis. *Biol. Chem*. 2004; 385: 525-35.
18. Loffler C.A., MacDougall C. Update on prevalence and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2007; 5: 961-81.
19. Diab M., El-Damarawy M., Shemis M. Rapid identification of methicillin-resistant staphylococcal bacteremia among intensive care unit patients. *Medscape J. Med*. 2008; 10: 126.
20. Jedel'shtejn M.V., Strachunskij L.S. Trends in the Prevalence and Susceptibility of ESBL-producing Enterobacteriaceae to Various Antimicrobial Agents in Russian ICUs. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2005; 7(4): 323-36. (in Russian)
21. Osmon S., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. Hospital mortality for patients with bacteremia due to Staphylococcus aureus or Pseudomonas aeruginosa. *Chest*. 2004; 125: 607-16.

Поступила 16.05.18

Принята к печати 25.05.18