

УДК 616.94-085

Клиническое значение бактериемии у больных сепсисом

К.П. Грувер, В.Б. Белобородов

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

Проведен анализ всех случаев бактериемии, сопровождавшихся синдромом системной воспалительной реакции, в ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) в 2000–2007 гг. За 8 лет получено 303 положительные гемокультуры. В 210 случаях выделена грамположительная флора, в 81 – грамотрицательная, в 3 – анаэробы, в 2 – *Bacillus cereus*, в 2 – *Lactobacillus* spp., в 1 – *Stenotrophomonas maltophilia* и в 4 – грибы рода

Candida. При оценке значимости выделенных гемокультур ориентировались на степень выраженности клинических признаков септического процесса. Полученные результаты свидетельствовали о возрастании роли грамотрицательных микроорганизмов по мере утяжеления септического процесса.

Ключевые слова: бактериемия, сепсис.

Clinical Significance of Bacteremia in Patients with Sepsis

K.P. Gruver, V.B. Beloborodov

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

An analysis of all bacteremia cases associated with systemic inflammatory response syndrome among patients hospitalized to City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow) over the 2000–2007 was performed. A total of 303 positive blood culture results were obtained during this period. The isolated microorganisms were Gram-positive (n=210), Gram-negative (n=81), anaerobes (n=3), *Bacillus cereus* (n=2), *Lactobacillus*

spp. (n=2), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1), and *Candida* spp. (n=4). A significance of blood cultures was assessed based on severity of clinical signs of septic process. The analysis results showed increased role of Gram-negative microorganisms in patients with more severe septic process.

Key words: bacteremia, sepsis.

Контактный адрес:
Клавдия Павловна Грувер
тел.: (495) 945-99-58
Эл. почта: gruver-k@yandex.ru

Введение

В настоящее время представления о значимости бактериемии при сепсисе недостаточно систематизированы. Имеются данные о частоте выделения бактерий из крови больных сепсисом, которая, в зависимости от тяжести состояния больных, варьирует от 17 до 67% [1]. Это может быть связано с объективными причинами: изоляцией очага инфекции от лимфатической системы и кровообращения, нарушением правил забора образцов крови для посева, несовершенством современных методов диагностики.

Сепсис – одна из сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется ростом количества больных, высокой летальностью и большими экономическими затратами, связанными с лечением [2]. В России, в силу отсутствия единых общепринятых критериев диагностики сепсиса, сводные статистические данные отсутствуют. Однако, по мнению разных авторов, летальность может варьировать от 20 до 40%, а в случае развития септического шока – достигать 80% [3, 4]. В США ежегодно количество больных достигает 750 000, а затраты на лечение одного случая тяжелого сепсиса составляют 22 тыс. долларов [5].

Многообразие клинических проявлений сепсиса в сочетании с недостаточной определенностью самого понятия привело к его широкой терминологической трактовке. Необходимость описания сепсиса как нозологической формы в различных областях медицины связана с наличием большого количества разного рода классификаций и определений сепсиса, в основу которых положены такие признаки, как: клиническое течение (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий); локализация и наличие возбудителя на месте входных ворот (первичный, вторичный, криптогенный); характер входных ворот (раневой, гнойно-воспалительный, ожоговый и др.); локализация первичного очага (акушерско-гинекологический, ангиогенный, уросепсис и др.); этиологический признак (грамотрицательный, грамположительный, стафилококковый, клебсиеллезный и т. д.) [3].

В настоящее время общепринятыми считаются определения: сепсис, тяжелый сепсис и септический шок – в соответствии с критериями диагностики и классификации, предложенными согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (1992). Отечественные эксперты также рекомендуют придерживаться этой классификации при проведении научных исследований и внедрении новых методов

лечения [6]. **Сепсис** – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую). **Тяжелый сепсис** – это сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. **Септический шок** – это сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонии, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов [7–9]. Для правильной интерпретации положительного результата посева крови требуется сопоставление данных микробиологического исследования с клиническими проявлениями, что и было предпринято в нашей работе.

Целью настоящего исследования являлась комплексная оценка случаев сепсиса, подтвержденного положительной гемокультурой, в период 2000–2007 гг. на базе крупной многопрофильной больницы.

Материалы и методы исследования

Проведена ретроспективная оценка 256 случаев сепсиса с положительной гемокультурой у пациентов, находившихся на лечении в ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) в 2000–2007 гг. Диагностика сепсиса основывалась на критериях, указанных выше [6], а выбор пациентов был основан на факте положительной гемокультуры, вне зависимости от сроков появления бактериемии в процессе госпитализации. Во избежание повторного учета одних и тех же микроорганизмов, учитывался только первый эпизод бактериемии.

Посев крови от всех пациентов осуществлялся во флаконы со стандартизованными питательными средами. Для первичной инкубации использовалась автоматизированная система длительного мониторинга BacT/ALERT 3D (bioMerieux, Франция). Исследование положительных гемокультур проводили по общепринятой схеме: высев на плотные питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой и энтерококкагар, среды Эндо и Сабуро) с последующим выделением чистой культуры и идентификацией.

Для идентификации микроорганизмов по биохимическим признакам применяли наборы BBL CRYSTAL Identification Systems Enteric/Nonfermenter ID Kit («Becton Dickinson», США). Определение чувствительности выделенных патогенов к антибактериальным препаратам проводили методом диффузии в агар с использованием дисков. Для установления достоверности разницы полученных результатов в сравниваемых группах использовался непараметрический критерий χ^2 .

Характеристика пациентов. В исследование были включены 158 мужчин в возрасте от 16 до 84 лет (медиана – 47 лет) и 98 женщин в возрасте от 15 до 95 лет (медиана – 53 года). Все пациенты были разделены на группы, в зависимости от основного заболевания и профиля госпитализации пациента. Были выявлены основные возбудители в зависимости от тяжести течения синдрома системной воспалительной реакции (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок).

Для взятых в исследование случаев разрабатывалась специальная карта, включающая основные клинические, микробиологические и лабораторные данные. Результаты статистически обрабатывались с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2000.

Результаты исследования

Всего за 8 лет наблюдения выявлено 256 случаев положительных бактериемий, сопровождавшихся проявлениями синдрома системной воспалительной реакции. На рис. 1 представлено распределение

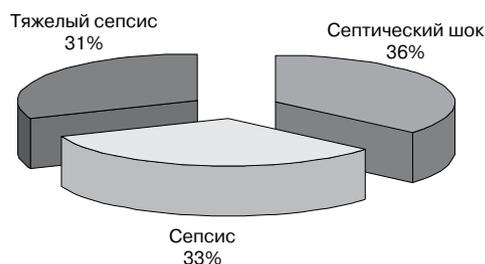


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от тяжести септического процесса, %.

больных сепсисом в зависимости от степени выраженности септического процесса. Группа больных сепсисом составила 84 человека (33%), с тяжелым сепсисом – 79 (31%), с септическим шоком – 93 (36%).

На рис. 2 представлены результаты анализа за тяжести сепсиса и профиля госпитализации. Наиболее часто сепсис возникал у пациентов травматологического ($n=17$), неврологического ($n=13$), кардиологического ($n=11$), хирургического ($n=11$) и инфекционного ($n=10$) профиля. Остальные группы пациентов оказались малочисленными. Тяжелый сепсис наблюдался преимущественно у травматологических ($n=29$) и хирургических ($n=21$) пациентов, значительно реже его диагностировали у пациентов другого профиля. Основными группами пациентов с септическим шоком оказались инфекционные

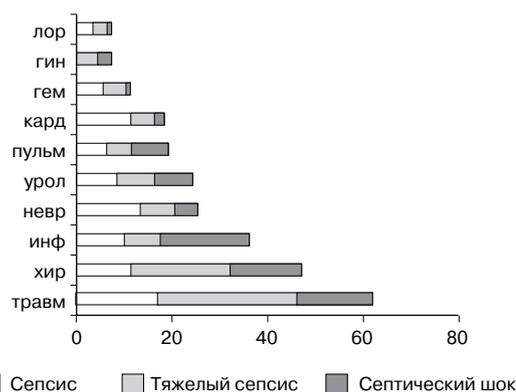


Рис. 2. Суммарная картина бактериемии с признаками синдрома генерализованной воспалительной реакции у больных в зависимости от профиля госпитализации (n). Лор – оториноларингологические, гин – гинекологические, гем – гематологические, кард – кардиологические, пульм – пульмонологические, урол – урологические, невр – неврологические, инф – инфекционные, хир – хирургические, травм – травматологические больные.

($n=19$), травматологические ($n=16$) и хирургические ($n=15$). Редко септический шок наблюдался у пациентов другого профиля.

При суммарной оценке бактериемии с признаками синдрома генерализованной воспалительной реакции наиболее многочисленными, вне зависимости от тяжести септического процесса, оказались группы травматологических ($n=62$), хирургических ($n=47$) и инфекционных больных ($n=36$). Несколько реже бактериемия наблюдалась у неврологических ($n=25$), урологических ($n=24$), пульмонологических ($n=19$) и кардиологических ($n=18$) больных, еще реже – у гематологических ($n=11$), гинекологических ($n=7$) и лор-больных ($n=7$).

Всего за период наблюдения выделен 161 штамм грамположительных возбудителей в монокультуре, 47 грамотрицательных возбудителей в монокультуре, 27 смешанных культур грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, 13 смешанных культур грамположительных микроорганизмов.

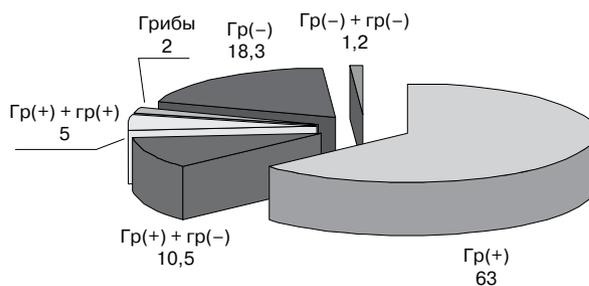


Рис. 3. Этиологическая структура сепсиса (в%).

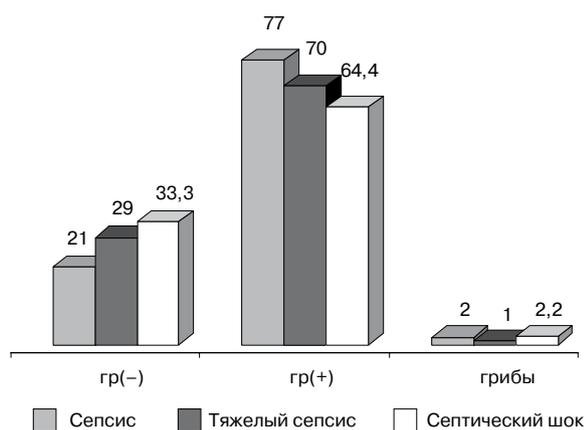


Рис. 4. Распределение грамположительных и грамотрицательных возбудителей у пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком (в %).

мов, 3 смешанные культуры грамотрицательных микроорганизмов и 5 смешанных культур бактерий и грибов (рис. 3).

Несмотря на превалирование грамположительной микрофлоры у пациентов с сепсисом, по мере утяжеления заболевания имеется тенденция нарастания роли грамотрицательной флоры (рис. 4) и снижения грамположительной ($p < 0,01$).

В табл. 1 представлены основные возбудители, выделенные из крови больных сепсисом.

Грамположительные бактерии существенно преобладали, составляя около 70% всех выделенных штаммов, грамотрицательные – около 29%, частота выделения грибов была низкой (1,4%). Среди представителей грамположительных бактерий наиболее часто выделялись стафилококки, причем *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки выделялись приблизительно с одинаковой частотой. Среди представителей грамотрицательных бактерий чаще всего выделяли энтеробактерии (17,7%), неферментирующие бактерии выделяли в два раза реже (9%).

При рассмотрении вклада различных бактерий в этиологию сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока необходимо отметить, что роль коагулазонегативных стафилококков и стрептококков по мере нарастания тяжести состояния пациентов снижалась ($p < 0,05$), а *S.aureus* и грамотрицательных бактерий (особенно энтеробактерий) – возрастала ($p < 0,03$). Кандидемия во всех группах встречалась редко.

С точки зрения выбора эмпирического режима антибактериальной терапии (АБТ) принципиальное значение имеет факт принадлежности возбудителя сепсиса к госпитальной или внебольничной микрофлоре. В табл. 2 представлены результаты сравнения госпитальных и внебольничных случаев сепсиса в зависимости от степени выраженности синдрома системной воспалительной реакции.

Таблица 1. Этиологическая структура сепсиса в зависимости от тяжести септического процесса у больных с бактериемией

Возбудители	Сепсис		Тяжелый сепсис		Септический шок		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Грамположительные бактерии								
<i>Staphylococcus</i> spp. коагулаза (-)	29	9,5	33	10,8	23	7,5	85	27,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	8,5	28	9,2	28	9,2	82	26,9
<i>Streptococcus</i> spp.	10	3,3	11	3,6	8	2,6	29	9,5
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	0,7	5	4	2	0,7	9	3
Грамположительная неидентифицированная микрофлора	5	1,6	3	1	0	0	8	2,6
Итого	72	23,6	80	26,2	61	20	213	69,8
Грамотрицательные бактерии								
<i>Enterobacteriaceae</i>	14	4,6	21	6,9	19	6,2	54	17,7
Неферментирующие	3	1	11	3,6	13	4,3	27	8,9
Прочие	3	1	2	0,7	2	0,7	7	2,3
Итого	20	6,6	34	11,1	34	11,1	88	28,9
Грибы								
<i>Candida</i> spp.	1	0,35	1	0,35	2	0,7	4	1,4
Всего	93	30,5	115	37,7	97	31,8	305	100

Таблица 2. Распределение случаев сепсиса в зависимости от тяжести процесса и условий его возникновения

Вид сепсиса	Сепсис n (%)	Тяжелый сепсис n (%)	Септический шок n (%)	Всего n (%)
Внебольничный	31 (12,1)	36 (14,1)	37 (14,5)	104 (40,6)
Нозокомиальный	52 (20,3)	58 (22,7)	42 (16,4)	152 (59,4)
Итого	83 (32,4)	94 (36,7)	79 (30,9)	256

Таблица 3. Адекватность антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия	Выжило		Умерло		Всего n(%)
	n	%	n	%	
Общее количество исследованных пациентов					
Адекватная	25	27	35	38	60 (65)
Неадекватная	10	11	22	24	32 (35)
Итого	35	38	57	62	92 (100)
Летальность в группах с адекватной и неадекватной АБТ					
Адекватная	25	41,7	35	57,3	60 (100)
Неадекватная	10	31,3	22	68,8	32 (100)

К внебольничным отнесены случаи синдрома системной воспалительной реакции, диагностированные на этапе поступления в стационар. К пациентам с нозокомиальным сепсисом отнесены все случаи заболевания, возникшие в стационаре после 48 часов пребывания, в отсутствие признаков инфекции на момент поступления.

Как видно из представленных данных, количество пациентов, как с внебольничным, так и нозокомиальным сепсисом оказалось сопоставимым во всех трех группах, независимо от тяжести септического процесса. Всего количество пациентов с нозокомиальным сепсисом оказалось в ~1,5 раза больше количества пациентов с внебольничным сепсисом. В группах пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом преобладали пациенты с нозокомиальными инфекциями, в группах пациентов с септическим шоком количество их с внебольничным и нозокомиальным сепсисом было сопоставимым.

Проведена оценка эффективности АБТ у 92 пациентов с сепсисом вне зависимости от выраженности септического процесса и профиля госпитализации. К настоящему времени в литературе имеется достаточное количество данных, указывающих на то, что адекватность АБТ связана со снижением летальности пациентов с сепсисом и нозокомиальной пневмонией. Эти данные заставили нас провести анализ адекватности АБТ больных сепсисом с бактериемией независимо от степени выраженности синдрома системной воспалительной реакции (табл. 3). Критерием эффективности АБТ было принято соответствие эмпирической АБТ данным

микробиологического исследования с определением чувствительности выделенных микробов к антибиотикам.

В среднем адекватность эмпирических режимов АБТ составила 65%. Летальность пациентов, получавших адекватную АБТ, оказалась достоверно ниже, чем получавших неадекватную антибактериальную терапию ($p < 0,01$). Неадекватность эмпирических режимов АБТ оказалась связанной, преимущественно, с широким применением в ритмах эмпирической АБТ цефалоспоринов III генерации и аминогликозидов, которые оказываются недостаточно активными в отношении выделенной флоры.

Еще одной важной проблемой АБТ является коррекция неадекватных режимов, которая может проводиться обоснованно только при наличии достоверных микробиологических данных. Нами проведен анализ возможности и сроков коррекции АБТ (табл. 4). Всего был проведен анализ исходов лечения 32 больных сепсисом, получавших неадекватную АБТ, в зависимости от сроков ее коррекции после получения данных микробиологического исследования. У 20 пациентов коррекция АБТ была проведена до 72 часов эмпирической АБТ, летальность этой группы составила 40%. У 12 пациентов коррекция АБТ была проведена в соответствии с данными микробиологического исследования после 72 часов эмпирической АБТ. Летальность в этой группе составила 58% и была достоверно выше ($p < 0,001$).

Таблица 4. Исходы лечения в зависимости от сроков коррекции АБТ

Сроки коррекции эмпирической АБТ	Всего	Умерло		Выжило	
		п	%	п	%
До 72 часов	20	8	40	12	60
После 72 часов	12	7	58	5	42

Обсуждение полученных результатов

Появление микроорганизмов в крови является вероятным, но не обязательным диагностическим признаком сепсиса. Клиническое значение бактериемии заключается в: подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса; доказательстве механизма развития сепсиса; для некоторых обстоятельств является показателем тяжести течения инфекции, обоснованием выбора, смены или оценки эффективности АБТ [6].

Ведущая роль в запуске синдрома системной воспалительной реакции принадлежит не столько самим бактериям, сколько их структурным компонентам (липополисахарид, тейхоевые кислоты, пептидогликан и проч.) [10]. Эти фрагменты бактериальных клеток могут попадать в кровь после завершения фагоцитоза бактерий, вне зависимости от первичной локализации возбудителя, в том числе циркулирующего в крови. Возможно, этим объясняется низкая частота выделения бактерий у пациентов с подтвержденным сепсисом. Также установлено, что при гипертермии в крови пациентов обнаруживается высокий уровень веществ (лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления, белки острой фазы, антитела), которые способствуют активации противомикробных механизмов (опсонизации, фагоцитозу) и ограничивают возможность роста бактерий, помещаемых в питательную среду вместе с компонентами крови [11].

Необходимо отметить, что критерии диагностики сепсиса включают в себя клинические и лабораторные параметры, при этом бактериемия рассматривается как один из важных дополнительных, но не абсолютных диагностических симптомов [7]. Тем не менее, гемокультура с данными по чувствительности к антибиотикам представляет собой ценную информацию для проведения антибактериальной терапии, возможности ее деэскалации, т. е. терапии, направленной на санацию биологических сред и снижение микробной обсемененности естественных резервуаров [12].

По нашим данным, доля бактериемий, сопровождающихся клиническими проявлениями сепсиса, составляет 42%. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, сопровождающиеся положитель-

ной гемокультурой, выявлены практически в равном количестве случаев. В последние двадцать лет большинство исследователей отмечают нарастание актуальности грамположительной флоры [13–15]. В группе больных с бактериемией и сепсисом в целом грамположительная флора значительно преобладала над грамотрицательной, количество смешанных культур сопоставимо с количеством грамотрицательных. Нарастающую актуальность грамположительной флоры некоторые авторы склонны связывать с широким внедрением в клиническую практику инвазивных технологий, в частности применение длительной респираторной поддержки, катетеризации мочевого пузыря или проведение длительной инфузионной терапии [3]. В этом плане может возникнуть проблема АБТ инфекций, вызванных высокоустойчивыми микроорганизмами. Возникает необходимость разработки и внедрения новых антибактериальных препаратов, что приведет к повышению стоимости антибактериального лечения.

Более 50% случаев бактериемий связано со стафилококками. В нашем исследовании, как и у других авторов, среди грамположительной флоры количество коагулазонегативных стафилококков сопоставимо с количеством *S. aureus* [13, 14, 16, 17]. Во всем мире отмечается устойчивая тенденция к распространению стафилококков, преимущественно метициллинорезистентных штаммов [18, 19]. В литературе идет широкий обмен информацией и раздаются все более обоснованные предложения об отказе от игнорирования клинической значимости результатов выделения коагулазонегативных стафилококков [20, 21]. Коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis* и др.) являются нормальной бактериальной флорой кожи и слизистых оболочек человека. С недавних пор они считаются важными возбудителями нозокомиальной бактериемии, их выделяют из хирургических ран, с поверхности катетеров и инвазивных устройств, из крови пациентов с иммуносупрессией и нейтропенией. Сведения о патогенности этих бактерий крайне скудны, хотя известно, что *S. epidermidis* имеет протеолитические ферменты, подобные протеазам *S. aureus*. Имеется высокая гомология аминокислотной последовательности цистеиновой протеазы *S. epidermidis* и *S. aureus*, что указывает на способ-

ность их разрушать эластин, ингибитор плазмينا альфа-1, фибриноген и фибронектин [22].

При проведенном нами анализе структуры возбудителей бактериемии у больных сепсисом выявлено снижение актуальности грамположительной флоры и увеличение грамотрицательной по мере утяжеления септического процесса ($p < 0,01$). Это объясняется увеличением сроков госпитализации больных по мере утяжеления септического процесса и сменой флоры, колонизирующей больных, с внебольничной на госпитальную. Грамотрицательная флора суммарно составила около 30% бактериемий. Энтеробактерии встречались в два раза чаще неферментирующих бактерий. Внутрибольничные возбудители бактериемий выделялись в 1,5 раза чаще внебольничных.

Бактериemia при сепсисе наиболее часто наблюдалась у травматологических, хирургических, инфекционных и неврологических пациентов. Травматологические больные, больные с хирургической, неврологической и инфекционной патологией на определенном этапе течения заболевания находились на лечении в соответствующих реанимационных отделениях, при этом прослеживалась зависимость распределения больных сепсисом по нозологическим группам от внутренней структуры больницы С. П. Боткина.

Глобальная оценка эффективности антибактериальной терапии является достаточно сложной. Это связано с тем, что эффективность антибактериальной терапии зависит от эффективности лечения в целом. Однако сама по себе антибактериальная терапия способна только снизить до определенного уровня количество возбудителей в очаге инфекции. Другие методы лечения (хирургические и проч.), иммунный статус и тяжесть состояния пациента часто являются определяющими в результатах лечения различных инфекций. Учитывая тот факт, что антибактериальная терапия влияет только на бактерии, в последние годы было введено понятие адекватной и неадекватной эмпирической терапии. Адекватная терапия определяется как назначение на эмпирическом этапе лечения антибактериаль-

ного препарата, активного в отношении флоры, которая будет впоследствии выделена из образца, взятого из очага инфекции до введения антибиотиков. Соответственно неадекватная АБТ – терапия, не активная в отношении выделенного возбудителя. Таким образом, адекватность АБТ – упрощенный инструмент для оценки активности антибиотика в отношении возбудителя инфекции.

Эффективная АБТ позволяет достоверно снизить уровень летальности у больных сепсисом [8]. Эффективность лечения сепсиса в различных клинических группах пациентов варьирует от 59 до 82%, по данным разных авторов [23–25]. В среднем, эффективность адекватной АБТ, по нашим данным, составила 42%. Летальность пациентов, получавших адекватную АБТ, по нашим данным, достоверно ниже, чем получавших неадекватную АБТ ($p < 0,01$). Своевременная коррекция АБТ, основанная на чувствительности выделенного патогена, также достоверно снижает летальность ($p < 0,01$).

Заключение

Стартовые режимы АБТ пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком не коррелируют со степенью выраженности синдрома системной воспалительной реакции. Необходимо учитывать, что эти режимы должны быть активными, в первую очередь, в отношении стафилококков. Активность стартового режима в отношении грамотрицательных возбудителей должна учитывать, что у наиболее тяжелых пациентов вероятность инфекции, вызванной неферментирующими бактериями, требует применения препаратов, преодолевающих основные механизмы естественной и приобретенной резистентности, характерные именно для этой флоры. Включение в режимы эмпирической АБТ препаратов, активных против грибов, по полученным нами данным, не является актуальным, так как их вклад в этиологическую структуру этих инфекций незначителен. Раннее назначение эффективной АБТ является благоприятным прогностическим фактором выздоровления больных сепсисом.

Литература

1. Белобородов В.Б. Бактериemia и сепсис. В: Инфекции в онкологии. Под редакцией Давыдова М.И., Дмитриевой Н. В. М.: Практическая медицина. 2009. – 472 с.
2. Грачев С.В., Малов С.Г., Городнова Е.А. Современные аспекты патогенеза сепсиса Тер. Архив. 2003; 11:84-9.
3. Белобородов В.Б. Сепсис – современная проблема клинической медицины РМЖ. 1997; 5:326-38.
4. Белобородов В.Б. Сепсис. Методическое руководство. Москва. 2000. – 13 с.
5. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-10.
6. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и

- перераб. – М.: ООО Медицинское информационное агентство. 2010, 345 с.
7. American College of Chest Physicians. Society of Clinical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
 8. Сепсис в начале XXI века. Под редакцией Савельева В.С., Гельфанда Б. Р. М.: Литера. 2006, 172 с.
 9. Bone R.C. Let us agree on terminology: definition of sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:973-6.
 10. Ulevitch R.J., Tobias P.S. Recognition of Gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:19-22.
 11. Зубков М.Н. Микробиологические аспекты диагностики сепсиса. М., 2003, 73 с.
 12. Белобородова Н.В. Дискуссия о бактериемии и сепсисе. Антибиотики и химиотерапия. 2002; 47:20-8.
 13. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Черневская Е.А. Этиология послеоперационных бактериемий в ОРИТ: связь с уровнем прокальцитонина. Анестезиология и реаниматология. 2008; 4:22-7.
 14. Бойко О.В. Биохимические критерии бактерионосительства. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Новосибирск. 2002; 41.
 15. Карапац М.М. Клинико-микробиологическое обоснование алгоритма диагностики сепсиса и бактериемий. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Санкт Петербург. 2002; 37.
 16. Valencia O.M.E., Enríquez C.A., Guinea E. J., González L.J. Polymicrobial endocarditis: a clinical and evolutive study of 12 cases diagnosed during a 10-year period. *Rev Clin Esp* 1997; 197:245-7.
 17. Kiciska A.M., Lichodziejewska-Niemierko M., Sledziska A., et al. Estimation of the frequency of occurrence of microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized patients in the Hospital of Medical University in Gdansk in 2000-2002. *Przegl Epidemiol* 2007; 61:465-75.
 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. Böcher S., Tønning B., Skov R.L., Prag J. *Staphylococcus lugdunensis*, a common cause of skin and soft tissue infections in the community. *J Clin Microbiol* 2009; 47:946-50.
 21. Bieber L., Kahlmeter G. *Staphylococcus lugdunensis* in several niches of the normal skin flora. *Clin Microbiol Infect* 2009; 6:124-9.
 22. Oleksy A., Golonka E., Banbuna A., et al. Growth phase-dependent production of a cell wall-associated elastolytic cysteine proteinase by *Staphylococcus epidermidis*. *Biol Chem* 2004; 385:525-35.
 23. Del Valle J., Noriega A.R., Sanz F., et al. Efficacy and safety of imipenem in the empirical treatment of septicemia. *Scand J Infect Dis* 1987; 52 (Suppl):20-5.
 24. Eron L.J. Imipenem therapy of bacteremia. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl.6A):87-91.
 25. Linton D.M., Aitchison J.M., Potgeiter P.D. Evaluation of the efficacy and tolerance of intravenously administered imipenem/cilastatin in the treatment of septicemia. *S Afr Med J* 1989; 75:529-631.