



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iactmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iactmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Синопальников А.И.
5 Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии
- Руднов В.А., Багин В.А., Бельский Д.В., Астафьева М.Н., Невская Н.Н., Колотова Г.Б., Розанова С.М., Быкова Т.И.
17 Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики
- Рузанов Д.Ю., Скрягина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С.
27 Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу?

Антимикробные препараты

- Палагин И.С., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Козлов Р.С.
44 Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол
- Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А.
55 Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее

Рекомендации

- Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В.
66 Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

Опыт работы

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.
92 *In vitro* активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Еремин В.Ф., Ковалев В.О.
100 Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации

Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации

Ярец Ю.И.¹, Шевченко Н.И.¹, Еремин В.Ф.², Ковалев В.О.³

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Республика Беларусь

³ ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1», Гомель, Республика Беларусь

Контактный адрес:
Юлия Игоревна Ярец
Эл. почта: artyut@mail.ru

Ключевые слова: этиология, микробные ассоциации, ожоговая болезнь, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценка таксономической структуры возбудителей инфекций, их ассоциаций и чувствительности к антимикробным препаратам в отделении ожоговой реанимации.

Материал и методы. Проведено микробиологическое исследование 1322 биологических образцов от 195 пациентов с ожоговой болезнью – 479 проб крови, 82 пробы отделяемого дыхательных путей, 326 проб мочи из мочевого катетера, 435 проб раневого отделяемого. Для выделенных микроорганизмов выполняли анализ чувствительности к антибиотикам, рассчитывали коэффициенты постоянства и ассоциативности (КА), коэффициент Жаккара.

Результаты. Виды микроорганизмов, выделенных из биообразцов, были представлены: *Pseudomonas aeruginosa* – 23%, *Acinetobacter baumannii* – 19,1%, *Enterococcus faecalis* – 18,6%, *Klebsiella pneumoniae* – 8,2%, коагулазонегативные стафилококки (КНС) – 8,2%, *Staphylococcus aureus* – 7,1%, *Candida albicans* – 7,1%, *Candida non-albicans* – 3%, остальные виды высевались с частотой < 2%. Большинство микроорганизмов показывали высокую ассоциативность: неферментирующие бактерии (НФБ), *S. aureus*, Enterobacterales, *E. faecalis*, *Candida non-albicans* образовывали ассоциации в 60,0%, 88,8%, 83,0%, 83,3% и 65% случаев соответственно. Распространенность метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* и КНС была одинаковой – 71% и 81%. КНС демонстрировали более высокую резистентность к фторхинолонам и гентамицину, чем *S. aureus*: 42% и 23%, 46% и 29% соответственно ($\chi^2 = 6,91$; $p = 0,086$; $\chi^2 = 6,58$; $p = 0,013$). Высокий уровень резистентности к аминогликозидам и фторхинолонам проявляли и *E. faecalis* (> 60%). К ванкомицину, линезолиду, тигециклину, тейкопланину все грамположительные изоляты были чувствительны. Устойчивость грамотрицательных бактерий (НФБ, *K. pneumoniae*) к цефалоспорином, карбапенемам (для НФБ), аминогликозидам была высокой – от 60% до 100%. Наиболее активным против НФБ оставался колестин. Резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам составляла 23%, другие энтеробактерии характеризовались высокой чувствительностью к этой группе препаратов.

Выводы. Результаты проведенного микробиологического мониторинга позволили охарактеризовать качественную структуру и фенотипическую резистентность микрофлоры биологических сред пациентов отделения ожоговой реанимации, определить показатели долевого участия, характера ассоциативности микробных таксонов. Полученные данные могут служить основой совершенствования методологических подходов к оценке этиологической значимости и будут использованы для установления приоритетных патогенов для указанной категории пациентов.

Original Article

Local microbiological monitoring as a basis for determining etiological significance of conditional pathogens: data from a burn intensive care unit

Yarets Yu.I.¹, Shevchenko N.I.¹, Eremin V.F.², Kovalev V.O.³

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Belarus

³ Gomel City Clinical Hospital # 1, Gomel, Belarus

Contacts:
Yuliya I. Yarets
E-mail: artyut@mail.ru

Key words: etiology, microbial associations, extensive burns, antimicrobial resistance.

Objective. To assess the etiology of infections, microbial associations and antimicrobial resistance in a burn intensive care unit.

Materials and methods. A microbiological study of 1322 biological samples from 195 patients with extensive burns included 479 blood samples, 82 respiratory samples, 326 urine samples, and 435 wound samples. Antimicrobial susceptibility testing was performed, and coefficients of constancy and associativity (CA), as well as the Jaccard coefficient were calculated.

Ярец Ю.И. и соавт.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Results. The etiology of infections was represented by: *Pseudomonas aeruginosa* – 23%, *Acinetobacter baumannii* – 19.1%, *Enterococcus faecalis* – 18.6%, *Klebsiella pneumoniae* – 8.2%, CoNS (coagulase-negative staphylococci) – 8.2%, *Staphylococcus aureus* – 7.1%, *Candida albicans* – 7.1%, *Candida non-albicans* – 3%, other species were isolated with a frequency of less than 2%. Majority of the above mentioned pathogens showed high associativity: non-fermenting rods (NFR), *S. aureus*, Enterobacterales, *E. faecalis*, *Candida non-albicans* formed associations in 60.0%, 88.8%, 83.0%, 83.3% and 65% of cases, respectively. The prevalence of methicillin-resistant strains of *S. aureus* and CoNS was 71% and 81%, respectively. CoNS showed higher resistance to fluoroquinolones and gentamicin compare to *S. aureus*: 42% vs 23%, 46% vs 29%, respectively ($\chi^2 = 6.91$; $p = 0.086$; $\chi^2 = 6.58$; $p = 0.013$). *E. faecalis* showed high resistance rates to aminoglycosides and fluoroquinolones (> 60%). All Gram-positive isolates were completely susceptible to vancomycin, linezolid, tigecycline, and teicoplanin. Resistance rates of Gram-negative bacteria (NFR, *K. pneumoniae*) to penicillins, cephalosporins, carbapenems (for NFR), and aminoglycosides were high (from 60% to 100%). The most active antimicrobial against NFR was colistin. Resistance of *K. pneumoniae* isolates to carbapenems was 23%, while other enterobacteria were highly susceptible to carbapenems.

Conclusions. The implementation of the local microbiological monitoring made it possible to characterize the qualitative pathogen structure and antimicrobial resistance in our burns intensive care unit. This data will serve as the basis for improving of the infection control and antimicrobial stewardship.

Введение

Одной из важных задач рациональной антибиотикотерапии при лечении инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, является установление этиологической значимости [1]. Очевидным также является необходимость учета специфики отделения стационара, нозологической формы заболевания у пациента и вида биологического материала. В комплекс методов определения приоритетных патогенов должны быть включены не только проспективное наблюдение, но и данные ретроспективного анализа. Учитывая доказанное изменение структуры клинически значимых штаммов в течение времени, обоснованным является использование результатов локального микробиологического мониторинга.

Определение клинической значимости различных видов бактерий при установлении этиологии инфекционных осложнений в ряде случаев представляет собой трудности. Особой категорией являются пациенты с ожоговой травмой, у которых высокая частота развития инфекционных осложнений обусловлена рядом причин. Травма определяет потерю кожного барьера на значительном протяжении, а некротические ткани являются благоприятной средой для инвазии и размножения микроорганизмов, что приводит к бактериальному обсеменению ожоговых ран уже в раннем послешоковом периоде. Обширные и глубокие ожоги приводят к длительной госпитализации, требуют проведения большого количества инвазивных манипуляций, которые способствуют развитию инфекционных осложнений, а также обуславливают источник распространения штаммов, в том числе госпитальных, обладающих дополнительными механизмами патогенности и антибиотикорезистентностью [2, 3].

Цель исследования – оценка таксономической структуры, специфики межвидовых взаимодействий и фенотипической резистентности микрофлоры образцов клинического материала пациентов с ожоговой болезнью, находящихся в отделении реанимации.

Материалы и методы

Проведено микробиологическое исследование 1322 образцов биологического материала от 195 пациентов с ожоговой болезнью (ОБ) (термические ожоги II–IIIAB–IV степени, > 15% от площади поверхности тела), которые находились в отделении реанимации ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» (Гомель, Республика Беларусь) в период с января 2014 по май 2020 г. Проанализировано 479 проб крови, 82 пробы отделяемого дыхательных путей (ОДП), 326 проб мочи из мочевого катетера, 435 проб раневого отделяемого. От одного пациента анализировали от 1 до 46 образцов биологического материала, медиана (квартили): 4,0 (2,0; 9,0). Количество проб определялось динамикой течения ОБ, длительностью нахождения пациента в отделении, необходимостью проведения микробиологического исследования. Для адекватного мониторинга инфекционного процесса пробы биоматериала получали каждые 2 суток.

При проведении микробиологических исследований, определении чувствительности к антимикробным препаратам (АМП), интерпретации результатов руководствовались международными рекомендациями [4–8].

Для исключения возможности контаминации образцы крови получали с соблюдением требуемых правил взятия гемокультур в клиническом отделении. Использовали по 2 флакона на один образец крови, значимый эпизод бактериемии учитывали при получении одинакового роста в обоих флаконах, а в случаях обнаружения коагулазонегативных стафилококков (КНС) – при повторном выделении в динамике течения инфекции [9]. Дополнительно ориентировались на результаты других лабораторных методов исследования, в частности количественного определения прокальцитонина. Инкубацию проб крови проводили в автоматическом гемоанализаторе VacT ALERT 3D (bioMerieux, Франция), в случае получения сигнала о наличии роста выполняли высев содержимого флакона на питательные среды.

Раневое отделяемое забирали ватным тампоном, для выделения микроорганизмов использовали полуколичественный метод посева [7]. При условии соблюдения всех необходимых требований преаналитического этапа взятия мазков из ран в результате микробиологического посева учитывались все выделенные микроорганизмы в любом диагностическом титре.

В качестве респираторного образца использовали эндотрахеальный аспират, количественным критерием оценки этиологической значимости был титр $\geq 10^5$ КОЕ/мл [8].

Исследование мочи у пациентов с ОБ выполнялось при подозрении на инфекцию мочевых путей, связанную с проведением медицинских манипуляций (катетеризация мочевого пузыря). Микробиологический анализ проводили методом секторных посевов, согласно современным рекомендациям для исследования образцов мочи, полученных из постоянного катетера. Учитывали выделение всех групп бактерий в монокультуре и смешанной культуре в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл [6]. Во внимание также принимали результаты культурального исследования последовательно взятых образцов мочи в динамике ОБ.

Идентификацию выделенных штаммов проводили на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK-2 Compact (bioMerieux, Франция). Первичное определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АМП проводилось диско-диффузионным методом (ДДМ) (диски производства Bio-Rad, Франция) на среде Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания). При наличии фенотипической резистентности к большинству групп антибиотиков с целью уточнения полученных результатов дополнительно выполнялось альтернативное исследование – определение МПК с использованием автоматического анализатора VITEK 2 Compact и полуавтоматического анализатора miniApi (bioMerieux, Франция). Для некоторых антибактериальных препаратов (например, колистин) чувствительность оценивали с использованием коммерческих панелей. При выборе панели АМП, проведении исследования и интерпретации результатов определения чувствительности руководствовались клиническими рекомендациями [4] и стандартами EUCAST [5]. В панель тестирования включали препараты из различных групп, рекомендованных EUCAST 10.0, а также антибиотики, входящие в панель исследования для анализатора miniApi и VITEK-2 Compact, с учетом наличия регистрации АМП в Республике Беларусь в качестве изделий медицинского назначения для использования в клинической практике. При интерпретации результатов использовали следующие категории чувствительности: Ч – чувствительный при стандартном режиме дозирования; У – чувствительный при увеличенной экспозиции; Р – резистентный [5]. Микробиологические исследования выполняли в лаборатории клеточных технологий ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Структура этиологически значимых микроорганизмов оценивалась при выделении из соответствующего

вида клинического материала в динамике течения ОБ. Учитывая диагноз и состояние пациента, риск развития инфекционных осложнений, принимали во внимание все микроорганизмы, выделенные из ран и крови; из респираторных образцов – в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл; из образцов мочи – в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Отсутствие положительной динамики в состоянии пациентов с ОБ или нарастание признаков воспалительного процесса у пациентов, получающих стартовую антибактериальную терапию, являлось основанием для учета микроорганизмов, которые были выделены из биологических образцов после дополнительного культивирования, с принятием во внимание их клинической значимости. Исключение составляли случаи обнаружения сапрофитов – нормальных обитателей окружающей среды (например, представителей родов *Bacillus*, *Micrococcus*). Частоты встречаемости микроорганизмов представляли в виде среднего значения $\pm 95\%$ доверительный интервал (ДИ). Статистические исследования, построение графиков проводили с помощью программного пакета «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, регистрационный номер лицензионной версии GS-35F-589). Интегральную оценку микробиологических характеристик осуществляли с использованием специальных коэффициентов, выраженных в %. Долевое участие разных таксонов в структуре микрофлоры определяли по коэффициенту постоянства (с), который представляет собой отношение числа наблюдений, содержащих изучаемый вид, к общему числу наблюдений [10]. При $c \geq 50\%$ таксономическая группа/вид считалась доминирующей в структуре; с от 25 до 49% определял добавочные виды; случайными считали виды при $c < 25\%$. Для анализа специфики межвидовых взаимодействий рассчитывали коэффициент ассоциативности (КА) в виде отношения абсолютного числа культур-ассоциантов определенного вида к общему числу выделенных культур этого вида. Высокую ассоциативность определяли при $КА > 51\%$, умеренную и низкую – при $КА$ от 31 до 50% и от 20 до 30% соответственно. $КА \leq 20\%$ соответствовал отсутствию ассоциативности [11]. Коэффициент Жаккара использовали для определения взаимоотношений различных таксонов, который рассчитывали по формуле [5]:

$$g = \frac{c}{a + b - c} \times 100\%$$

– где g – коэффициент Жаккара, a – число выборок с видом А, b – число выборок с видом В, c – число выборок, содержащих оба вида.

Результаты

Всего было выделено и проанализировано 1127 штаммов условно-патогенных бактерий и грибов в 720 образцах биологического материала. Из 602 биопроб микроорганизмы не высевались. Среди положительных результатов микробиологического исследования в монокультуре обнаруживалось 50,1% культур ($n = 361$), в ассоциациях, состоящих из 2–4-х видов – 49,9% культур ($n = 766$, выделены из 359 образцов биоматериала).

Ассоциации высевались из образцов ран, ОДП, мочи. Из крови в 90% случаев обнаруживались монокультуры.

Из проб ОДП микроорганизмы выделялись практически во все сроки нахождения пациентов в отделении реанимации, за исключением первых 2-х суток, когда в 26% проб результат посева был отрицательным. Высокой была частота выделения микроорганизмов из проб раневого отделяемого – 67,0% [57,9; 76,1], а для пациентов, находящихся в отделении > 2 недель, достигала 100%. Из мочи микроорганизмы обнаруживались в 55,2% [45,3; 64,9] случаев. Только в течение первых 2-х суток для 73% образцов мочи результаты посева были отрицательными. Наиболее низкой и постоянной была частота обнаружения микроорганизмов в крови пациентов – как в ранние (первые трое суток), так и поздние (до 4-х недель) сроки нахождения пациентов в отделении реанимации положительные результаты посева крови регистрировались в 24,6% [16,4; 32,9] случаев (Рисунок 1).

Представители грамотрицательных бактерий – энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФБ) составили 55,7% выделенных культур ($n = 627$), грамположительных – *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. – 34,2% ($n = 386$). В 10,1% случаев ($n = 114$) был получен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что грамотрицательные бактерии являлись доминирующими среди всех таксонов, выделяемых из биологического материала пациентов с ОБ, грамположительные относились к добавочным группам бактерий, дрожжеподобные грибы определялись как случайные.

Анализ видового состава микрофлоры в целом показал преобладание НФБ – 43,0% ($n = 485$). Среди НФБ высевались представители родов *Pseudomonas*: *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 259$, $c = 23,0\%$) и *Acinetobacter*: *Acinetobacter baumannii* ($n = 216$, $c = 19,1\%$). Также встречались *Stenotrophomonas*

maltophilia ($n = 10$, $c = 0,9\%$). Часто высевались бактерии рода *Enterococcus*, из которого были идентифицированы штаммы только одного вида – *Enterococcus faecalis* в 18,6% случаев ($n = 210$). Представители рода *Staphylococcus* занимали третье место по частоте встречаемости – $c = 15,3\%$ ($n = 172$), при этом большинство было КНС – 92 штамма, $c = 8,2\%$: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus cohnii*; коагулозопозитивный *Staphylococcus aureus* обнаруживался в 7,1% случаев ($n = 80$).

Среди представителей порядка Enterobacteriales ($n = 142$, $c = 12,6\%$) с различной частотой встречались *Klebsiella pneumoniae* – 8,2% ($n = 92$), *Enterobacter cloacae* – 1,6% ($n = 18$), *Proteus mirabilis* – 1,3% ($n = 15$), *Escherichia coli* – 0,6% ($n = 7$); частота обнаружения других видов энтеробактерий (*Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter amnigenes*) в целом не превышала 0,9% ($n = 10$). Наряду с бактериями, из образцов биологического материала высевались грибы рода *Candida*, из которых *Candida albicans* составляла 7,1% ($n = 80$), *Candida non-albicans* (*Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida sake*, *Candida tropicalis*, *Candida famata*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae*) – 3% ($n = 34$). Частота выделения *Streptococcus* spp. была минимальной – 0,35% ($n = 4$), высевалась только группа *viridans*.

Проанализированы частоты обнаружения различных микроорганизмов в зависимости от сроков нахождения пациентов в отделении и вида биологического образца. Для анализа были взяты следующие 12 временных промежутков: 1–2 сутки, 3–4 сутки, 5–6 сутки, 7–8 сутки, 9–10 сутки, 11–12 сутки, 13–14 сутки, 15–16 сутки, 17–20 сутки, 21–28 сутки (3–4 недели), 29–36 сутки (5 недель), > 35 суток (> 5 недель). Результаты описательной статистики, где частоты представлены в виде среднего значения ($\pm 95\%$ ДИ), показаны на Рисунке 2.

Преобладающие в общей микробиологической структуре НФБ с постоянной частотой, составляющей 23,9% [17,6; 30,4] для *P. aeruginosa* и 19,9% [16,6; 23,2] для *A. baumannii*, обнаруживались из ожоговых ран. Высокой была частота выявления НФБ из образцов мочи – до 32,2% [19,9; 44,6] для *P. aeruginosa* и 18,3% [12,3; 24,4] для *A. baumannii*. НФБ, особенно *P. aeruginosa*, часто высевались из образцов крови и ОДП – 19,1% [9,4; 28,8] и 29,9% [18,3; 41,7] соответственно (Рисунок 2А). Широкий был разброс частот обнаружения бактерий семейства Enterobacteriaceae. Так, *K. pneumoniae* из крови высевалась в 6,7% [0,9; 12,6] случаев, из ОДП – в 9,8% [3,2; 16,4] случаев (Рисунок 2Б). Среди грамположительных бактерий КНС в широком диапазоне частот обнаруживались в гемокультурах – 28,3% [13,3; 43,3]. В то же время *S. aureus* высевался чаще из ран – в 9,4% [7,1; 11,7] случаев. *E. faecalis*, который по частоте встречаемости занимал 3-е место в микробиологической структуре у анализируемой категории пациентов (Таблица 1), наиболее часто высевался из ран, эндотрахеального аспирата и мочи

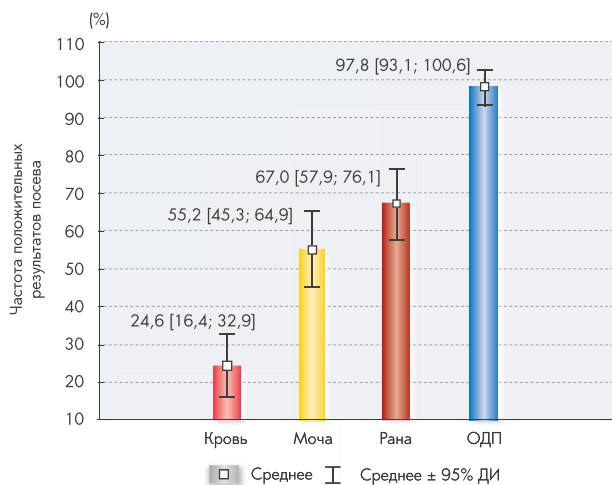


Рисунок 1. Частота положительных результатов посевов различных видов биологического материала, полученных от пациентов в динамике течения ОБ

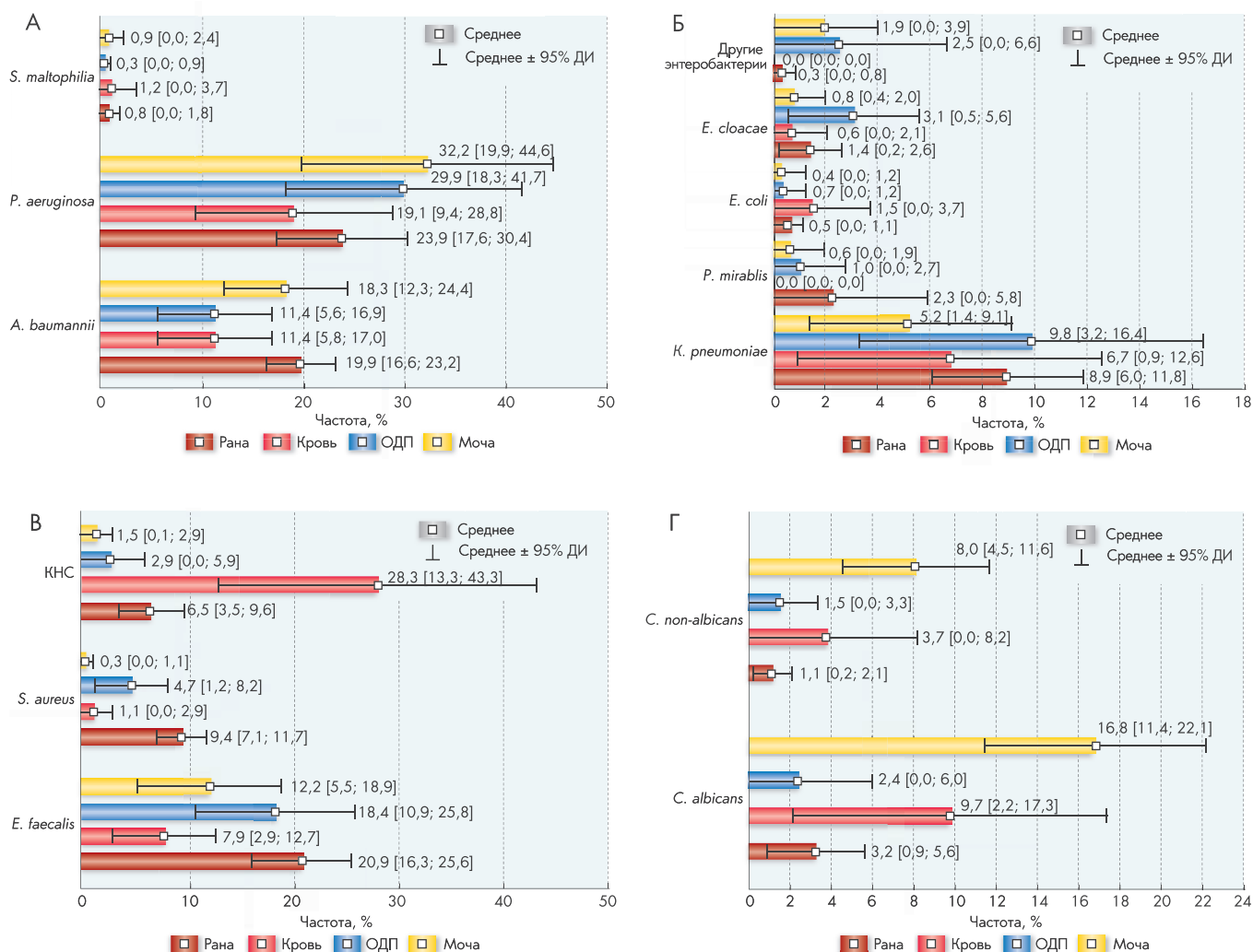


Рисунок 2. Частота выделения различных видов микроорганизмов в зависимости от длительности пребывания в отделении

А, Б, В, Г – частота выделения НФБ, представителей порядка Enterobacteriales, грамположительных бактерий и *Candida* spp. соответственно

(Рисунок 2В). Среди дрожжеподобных грибов преобладали *C. albicans*, чаще в образцах мочи – до 16,8% [11,4; 22,1], а также в крови – до 9,7% [2,2; 17,3] случаев. *Candida non-albicans* также преимущественно высеивались из крови и мочи, однако частота их была ниже, чем у *C. albicans* (Рисунок 2Г).

Широкий видовой спектр выделенных бактерий объяснял отсутствие конкретных доминирующих видов, высеиваемых в целом из образцов биологического материала пациентов. Однако в определенные временные периоды госпитализации такие виды бактерий, как КНС, *P. aeruginosa*, преимущественно, с частотой более 50%, высеивались из крови, ОДП, мочи пациентов. Кроме того, в ранах обнаруживались виды, имеющие частоту от 25% до 49% – *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *A. baumannii*, которые можно было отнести к доминирующим. Среди дрожжеподобных грибов свой долевым вклад в структуру микрофлоры крови, ОДП и мочи на различных сроках госпитализации вносили *C. albicans*, выделяясь с ча-

стотой от 25% до 49%. При этом в ранах *C. albicans* этиологического значения не имели и всегда относились к случайным видам.

Анализ КА показал, что большинство выделенных микроорганизмов проявляло высокую ассоциативность (КА > 51%): НФБ, *S. aureus*, представители порядка Enterobacteriales, *Candida non-albicans* образовывали ассоциации в 60,0%, 88,8%, 83,3%, 65% случаев соответственно. Для различных видов КНС КА варьировал от низких до высоких значений. Так, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. carpaе* в основном высеивались в виде монокультур и преимущественно из образцов крови и ран, КА не превышал 33,3%. В то же время *S. aureus* обнаруживал наиболее высокую ассоциативность: 88,8% культур были выявлены в составе ассоциаций. Грамотрицательные представители кишечной микрофлоры, которые обнаруживались в единичных случаях, такие как *K. oxytoca*, *C. freundii*, *E. amnigenes*, *E. cloacae*, всегда высеивались в ассоциациях с другими

Таблица 1. Коэффициент ассоциативности для изолятов, выделенных от пациентов с ОБ

Группа/вид микроорганизмов	Общее количество изолятов	Количество изолятов, участвующих в ассоциациях	КА, %
НФБ:	485	290	60,0
<i>A. baumannii</i>	216	152	70,4
<i>P. aeruginosa</i>	259	138	53,4
<i>S. maltophilia</i>	10	4	40
<i>S. aureus</i>	80	71	88,8
КНС:	92	47	51,1
<i>S. haemolyticus</i>	61	34	55,7
<i>S. epidermidis</i>	17	6	32,3
<i>S. capitis</i>	5	4	80,0
<i>S. hominis</i>	4	1	25,0
<i>S. saprophyticus</i>	3	1	33,3
<i>S. carpaе</i>	1	0	–
<i>S. cohnii</i>	1	1	100
<i>E. faecalis</i>	210	175	33,3
порядок Enterobacterales	142	118	83,3
<i>K. pneumoniae</i>	92	75	81,5
<i>E. cloacae</i>	18	18	100
<i>P. mirabilis</i>	15	13	86,7
<i>E. coli</i>	7	5	71,4
<i>K. aerogenes</i>	4	1	25,0
<i>K. oxytoca</i>	3	3	100,0
<i>C. freundii</i>	2	2	100,0
<i>E. amnigenes</i>	1	1	100,0
<i>C. albicans</i>	80	39	48,8
<i>Candida non-albicans</i> :	34	22	65,0
<i>C. glabrata</i>	12	8	66,7
<i>C. krusei</i>	11	6	54,5
<i>C. lusitaniae</i>	2	2	100,0
<i>C. sake</i>	3	1	33,3
<i>C. tropicalis</i>	2	2	100,0
<i>C. famata</i>	2	1	50,0
<i>C. dubliniensis</i>	2	2	100,0
Стрептококки группы viridans	4	0	–

видами. Высокой была ассоциативность у *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli* – 81,5%, 86,7% и 71,4% соответственно. *E. faecalis*, *C. albicans* обнаруживали умеренную ассоциативность – 33,3% и 48,8% и чаще находились в виде монокультур (Таблица 1).

Для определения вида взаимоотношений микроорганизмов в ассоциациях проведен расчет коэффициента Жаккара (Таблица 2).

Таблица 2. Коэффициент Жаккара для ассоциаций микроорганизмов, выделенных из биообразцов пациентов с ОБ

Ассоциация	Коэффициент Жаккара, %
НФБ + <i>E. faecalis</i>	32
НФБ + <i>S. aureus</i>	11
НФБ + КНС	12
НФБ + Enterobacterales	18
НФБ + <i>C. albicans/Candida non-albicans</i>	20
<i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	7
Enterobacterales + <i>C. albicans/Candida non-albicans</i>	5
Enterobacterales + <i>S. aureus/КНС</i>	15
Enterobacterales + <i>E. faecalis</i>	12
<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	4
КНС + <i>E. faecalis</i>	3
<i>C. albicans/Candida non-albicans</i> + <i>E. faecalis</i>	8
<i>S. aureus</i> + <i>C. albicans/Candida non-albicans</i>	6,5
КНС + <i>C. albicans/Candida non-albicans</i>	4

Среди всех выявленных сопряженных связей между микроорганизмами наиболее существенными были ассоциации, образованные НФБ, а именно: НФБ + *E. faecalis*, НФБ + Enterobacterales, НФБ + *C. albicans/Candida non-albicans*. Можно полагать, что на фоне тяжелого состояния пациентов, обусловленного ОБ, когда нарушена барьерная функция кожи и/или слизистых, происходит транслокация представителей индигенной микрофлоры, способной присоединиться к ведущим этиологически значимым патогенам. Согласно интерпретации результатов определения коэффициента Жаккара, только ассоциация между *A. baumannii/P. aeruginosa* и *E. faecalis* носила характер синергизма ($g > 30,0\%$). Для остальных ассоциаций более низкий коэффициент Жаккара ($g < 30,0\%$) свидетельствовал об антагонизме.

Проанализированы результаты определения чувствительности к АМП у выделенных групп и видов микроорганизмов (Таблица 3).

Результаты скрининга чувствительности к цефокситину (30 мкг) с использованием ДДМ выявили 71% и 81% резистентных к метициллину штаммов *S. aureus* и КНС соответственно. Метициллинорезистентность, как известно, является маркером устойчивости к большинству бета-лактамовых антибиотиков, а также ассоциированной устойчивости к АМП других групп. Этот механизм резистентности связан с приобретением стафилококками дополнительного пенициллинсвязывающего белка с низкой аффинностью к антибиотикам этой группы. В свою очередь, к ванкомицину, который традиционно является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными грамположительными бактериями, у *S. aureus* и КНС обнаруживалась полная чувствительность. В качестве

альтернатив ванкомицину на современном этапе рассматривают такие антибиотики, как тейкопланин, линезолид, тигециклин [12]. К этим антибиотикам стафилококки также были полностью чувствительны. Резистентность к ряду АМП у *S. aureus* и КНС различалась. Скрининг чувствительности к фторхинолонам (диск с норфлоксацином 10 мкг) выявил 37% резистентных штаммов *S. aureus* и 50% резистентных КНС. Дополнительный анализ показал, что КНС демонстрировали значимо более высокую устойчивость к левофлоксацину, чем *S. aureus*: 42% и 23% соответственно ($\chi^2 = 6,91$; $p = 0,086$); по 4% штаммов были отнесены к категории «У» (чувствительный при увеличенной экспозиции). Резистентность к гентамицину – маркеру устойчивости к аминогликозидам – у КНС также была выше – 46%, тогда как у *S. aureus* – 29% ($\chi^2 = 6,58$; $p = 0,013$). Значимые различия в частоте устойчивости отмечались и в группе макролидов. К эритромицину – маркеру для определения чувствительности к другим макролидам – были резистентны 68% КНС и 40% *S. aureus* ($\chi^2 = 13,45$; $p = 0,002$). Единичные изоляты были отнесены к категории «У» – 4% *S. aureus* и 3% КНС. Низкой была устойчивость всех стафилококков к фузидиевой кислоте (6% для *S. aureus* и 8% для КНС). Некоторые исследователи рассматривают возможность местного применения фузидиевой кислоты при инфекциях кожи и мягких тканей [12].

Среди наиболее клинических значимых характеристик энтерококков отмечают чувствительность к ограниченному числу АМП [13]. В нашем исследовании резистентность к ампициллину у *E. faecalis* составила 5%, что согласуется с литературными данными [14]. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам

(индикаторные антибиотики – гентамицин 30 мкг, стрептомицин 300 мкг) был определен у 60% изолятов для стрептомицина и 67% для гентамицина. Устойчивость высокого уровня к аминогликозидам у энтерококков активно регистрируется в мире, о чем говорят результаты исследований [13]. В клинической практике высокий уровень резистентности к аминогликозидам у энтерококков проявляется отсутствием бактерицидного эффекта в комбинации их с пенициллинами или гликопептидами. Скрининг чувствительности к фторхинолонам (диск с норфлоксацином 10 мкг) выявил 65% устойчивости. Полная чувствительность у *E. faecalis*, выделенных из различных биологических образцов пациентов с ОБ, отмечалась к гликопептидам – ванкомицину, тейкопланину, а также к линезолиду и тигециклину (Таблица 3).

Чувствительность *A. baumannii* к АМП представлена с учетом их природной резистентности к пенициллинам (включая пиперациллин и пиперациллин/тазобактам) и цефалоспорином (цефепим и цефтазидим). Известно, что *P. aeruginosa* в условиях стационара быстро приобретает устойчивость. В нашем исследовании регистрировалась полная (100%) или практически полная (91%) резистентность *P. aeruginosa* к пенициллинам (пиперациллин, пиперациллин/тазобактам). Также высокий уровень резистентности был выявлен для цефепима и цефтазидима (96% и 88% соответственно). Резистентность к фторхинолонам (ципрофлоксацин) у *P. aeruginosa* и *A. baumannii* была практически одинаковой и составляла 91% и 95% соответственно. Высокой была резистентность к карбапенемам – имипенему, меропенему (88% для *A. baumannii*, 76% для *P. aeruginosa*), по 4% изолятов обнаруживали чувствительность при увеличенной экспозиции.

Таблица 3. Чувствительность выделенных изолятов бактерий к АМП

Антибиотик	Грамположительные бактерии								
	<i>S. aureus</i> (n = 80)			КНС (n = 92)			<i>E. faecalis</i> (n = 210)		
	% изолятов по категориям								
	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р
Ванкомицин	100	–	0	100	–	0	100	–	0
Линезолид	100	–	0	100	–	0	100	–	0
Тигециклин	100	–	0	100	–	0	100	–	0
Тейкопланин	100	–	0	100	–	0	100	–	0
Ампициллин	–	–	–	–	–	–	95	0	5
Фузидиевая кислота	94	–	6	92	–	8	–	–	–
Рифампицин	83	0	17	79	0	21	–	–	–
Норфлоксацин (10 мкг)	63	–	37	50	–	50	35	–	65
Левофлоксацин	73	4	23	54	4	42	–	–	–
Гентамицин (30 мкг)	71	–	29	54	–	46	33	–	67
Стрептомицин (300 мкг)	–	–	–	–	–	–	40	–	60
Эритромицин	56	4	40	29	3	68	25	5	70
Цефокситин (30 мкг)	29	–	71	19	–	81	–	–	–

	Грамотрицательные бактерии					
	<i>P. aeruginosa</i> (n = 259)			<i>A. baumannii</i> (n = 216)		
	% изолятов по категориям					
	Ч	У	Р	Ч	У	Р
Пиперациллин	0	0	100	–	–	–
Пиперациллин/тазобактам	6	3	91	–	–	–
Цефепим	1	3	96	–	–	–
Цефтазидим	9	3	88	–	–	–
Имипенем	20	4	76	8	4	88
Меропенем	20	4	76	8	4	88
Ципрофлоксацин	7	2	91	3	2	95
Амикацин	22	–	78	19	–	81
Тобрамицин	11	–	89	23	–	77
Колистин	100	–	0	100	–	0
	<i>K. pneumoniae</i> (n = 92)			Другие Enterobacterales (n = 50)		
	% изолятов по категориям					
	Ч	У	Р	Ч	У	Р
	Пиперациллин	2	2	96	64	0
Амоксициллин/клавуланат	10	–	90	35	–	65
Пиперациллин/тазобактам	21	5	74	75	0	25
Тикарциллин/клавуланат	13	5	82	65	0	35
Цефуросим	10	0	90	–	–	–
Цефтазидим	8	4	88	77	0	23
Цефепим	9	5	86	59	0	41
Цефокситин (30 мкг)	7	–	93	37	–	63
Левифлоксацин	15	3	82	90	0	10
Ципрофлоксацин	36	2	62	77	2	21
Тобрамицин	31	–	69	80	–	20
Гентамицин	22	–	78	75	–	25
Амикацин	40	–	60	90	–	10
Имипенем	75	2	23	100	0	0
Меропенем	75	2	23	100	0	0

Ч – чувствительный при стандартном режиме дозирования; У – чувствительный при увеличенной экспозиции; Р – резистентный. Для АМП, где указана нагрузка диска, определение чувствительности проводилось ДДМ, в остальных случаях – с использованием автоматизированных систем.

зиции (категория «У»). К аминогликозидам – амикацину, тобрамицину – у *P. aeruginosa* резистентность составляла 78% и 89%, у *A. baumannii* – 81% и 77% соответственно. Наиболее активным оставался колистин – резистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* обнаружено не было (Таблица 3). Полирезистентность НФБ у пациентов с ОБ отмечают и другие исследователи [15, 16].

Согласно полученным результатам, *K. pneumoniae* была наиболее часто встречающимся видом среди представителей Enterobacterales. В связи с этим анализ чувствительности к АМП был проведен отдельно

для *K. pneumoniae*, чувствительность остальных видов энтеробактерий представлена в объединенном виде (Таблица 3). Полученные результаты показали высокую устойчивость *K. pneumoniae* к большинству АМП. Фенотипические признаки устойчивости к цефалоспорином 3 поколения, в том числе ингибиторозащищенным, позволяли предположить продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у *K. pneumoniae*. Фенотипическую оценку продукции БЛРС дополнительно подтверждали с использованием Е-тестов – цефепим + клавулановая кислота. В таких случаях эф-

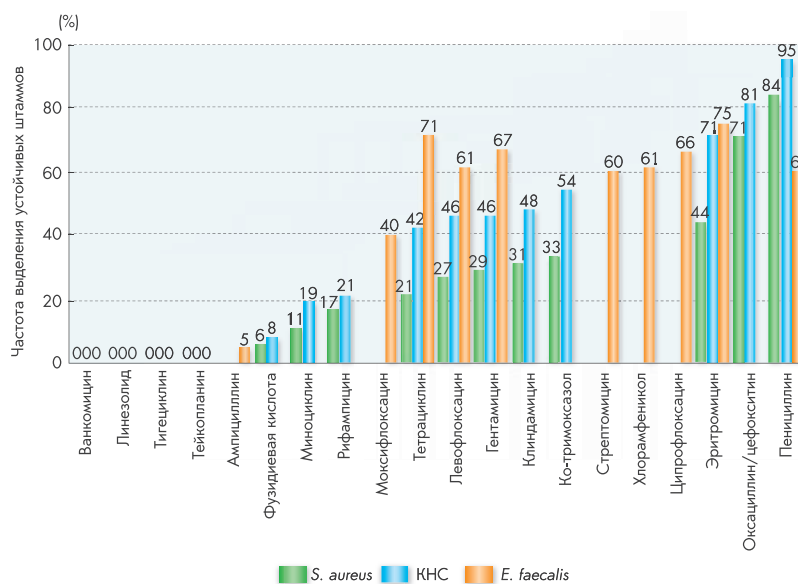


Рисунок 3. Устойчивость к АМП выделенных штаммов грамположительных бактерий: *S. aureus* (n = 80), KHC (n = 92), *E. faecalis* (n = 210)

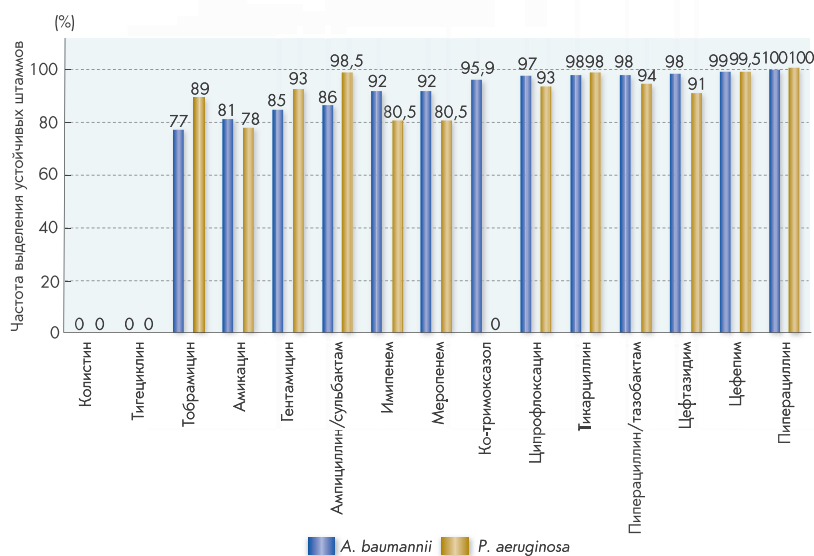


Рисунок 4. Устойчивость к АМП выделенных штаммов *P. aeruginosa* (n = 259) и *A. baumannii* (n = 216)

фективности в лечении инфекций, вызванных данным возбудителем, стоит ожидать только от карбапенемов. К имипенему, меропенему *K. pneumoniae* проявляла резистентность только в 23% случаев. Дополнительный скрининг продукции карбапенемаз проводили с помощью метода инактивации карбапенемов. Наличие карбапенемаз определяли при выявлении изолятов с зоной подавления роста < 28 мм для меропенема или изолятов с МПК меропенема > 0,12 мг/л. Обращает на себя внимание высокая резистентность к аминогликозидам: амикацину (60%), тобрамицину (69%), гентамицину

(77,5%). Ципрофлоксацин проявлял относительную активность (резистентность – 62%) против *K. pneumoniae*. Другие энтеробактерии – *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *E. coli* характеризовались значимо более низкой частотой резистентности по сравнению с *K. pneumoniae* ($p < 0,05$). Полная чувствительность обнаруживалась для карбапенемов. Активность цефалоспоринов была выше, чем для *K. pneumoniae* – 23%, 41% для цефтазидима и цефепима соответственно. Регистрировалась высокая чувствительность к фторхинолонам – ципрофлоксацину и левофлоксацину (Таблица 3).

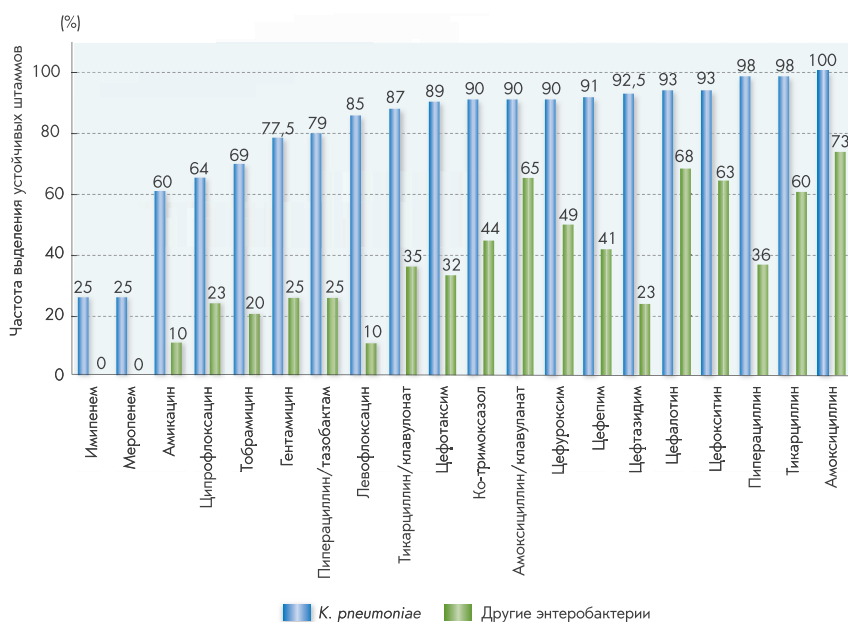


Рисунок 5. Устойчивость к АМП выделенных штаммов *K. pneumoniae* (n = 92) и других энтеробактерий (n = 50)

Обсуждение

Как правило, выработка эмпирических схем антибиотикотерапии ориентирована на микробиоту, которая является преобладающей в очаге инфекции по результатам микробиологического исследования биологического материала. В таких случаях учитывают коэффициент постоянства. Согласно рекомендациям по его интерпретации доминирующими видами являются те, которые выделяются с частотой $\geq 50\%$ [10]. Однако, учитывая видовое разнообразие возбудителей инфекционных осложнений у пациентов реанимационных отделений, исследователи обращают внимание на виды, имеющие $s \geq 10\%$, остальные таксоны относят к эпизодически встречающимся или случайным [17]. Действительно, при описании микрофлоры биологических образцов пациентов с ОБ понятие доминирования можно было установить для групп бактерий, определенных тинкториальными свойствами: грамположительные и грамотрицательные.

Преобладание грамотрицательных бактерий, в частности НФБ (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*), в структуре микрофлоры биологических сред у пациентов различных отделений реанимации многопрофильных стационаров отмечают и другие исследователи, определяя для этой группы бактерий наиболее важное этиологическое значение [15, 18, 19]. Авторы объясняют это контаминацией госпитальной микрофлорой, что особенно характерно для ран, которые являются наиболее значимым источником инфекционных осложнений у ожоговых пациентов [18, 20]. Факт присоединения внутрибольничной флоры дополнительно объясняется обнаружением в половине биологических образцов обследованных пациентов (ран, ОДП и мочи) смешанных микробных ассоциаций с участием преимущественно НФБ.

Вклад в структуру возбудителей инфекционных осложнений *Staphylococcus spp.* является спорным. Частота обнаружения стафилококков у ожоговых пациентов в отделении интенсивной терапии по данным различных авторов составляет от 11,9%, 17,9% [19, 20] до 44,6%, 56,3% [18, 22]. В нашем исследовании *Staphylococcus spp.* занимали 3-е место по частоте встречаемости ($s = 15,3\%$). Необходимо отметить, что при описании этиологической значимости исследователи в основном уделяют внимание только одному виду – *S. aureus* по причине наличия у него широкого набора факторов вирулентности, в том числе способности к образованию биопленок [23]. При описании микрофлоры мы также учитывали вклад КНС в общую структуру. С точки зрения микробиологии признак продукции коагулазы стафилококками является важнейшим в клинико-эпидемиологической классификации этих бактерий [24]. Как правило, большинство обнаруженных в биологическом материале КНС традиционно и совершенно обоснованно рассматриваются клиницистами как комменсалы. Однако у определенной категории пациентов нельзя исключать их клиническое значение, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, при использовании инвазивных технологий лечения [12].

Доказано, что на течение инфекции оказывает влияние характер взаимосвязей микроорганизмов, входящих в состав сообщества. Между бактериями в сообществах существуют контакты различных типов, которые способствуют лучшей адаптации ассоциантов в воспалительных очагах, а также потенцированию их патогенных свойств [25]. В связи с этим выполнен анализ встречаемости моно- и полиэтиологических

инфекционных осложнений; выражением степени участия бактерий в ассоциациях является КА. Значения КА могут быть использованы для установления этиологической значимости условных патогенов в зависимости от преобладания их в монокультуре либо в ассоциации. При этом выявление ведущего этиологического фактора в составе микробных ассоциаций часто бывает затруднительным [2].

Для определения способности сосуществования в ассоциациях используется коэффициент экологического сродства Жаккара и применяется, в том числе по отношению к эпидемиологическим и санитарно-значимым штаммам. Отмечают, что коэффициент Жаккара особенно уместен при ретроспективной оценке, как альтернатива распространенным классическим методам отсроченного антагонизма, регистрации «сцепленных» ассоциаций по чашкам первичного посева. По мнению исследователей, антагонизм может быть обусловлен способностью ряда видов, например, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, продуцировать бактериоцины, ингибирующие рост других видов, в частности, представителей кишечной микрофлоры. С другой стороны, синергизм между клиническими штаммами бактерий может быть обусловлен их антибиотико-резистентностью [3]. Так, для наиболее значимых ассоциантов – НФБ, *E. faecalis*, Enterobacterales, *S. aureus*/КНС был характерен высокий уровень резистентности к бета-лактамам: к метициллину у стафилококков, карбапенемам у НФБ, цефалоспорином, ингибиторозащищенным пенициллинам у *K. pneumoniae*, аминогликозидам, фторхинолонам – у *E. faecalis*. Широкий спектр видового

состава выделенной микрофлоры, разнообразие образуемых ассоциаций также может объяснять невысокий уровень коэффициентов Жаккара, который можно расценивать как антагонизм. Доказано, что наиболее высокие уровни сопряженности ассоциантов формируются у симбионтов индигенной микрофлоры, выделенных от здоровых людей, что является очевидным [11, 26]. В то время как ассоциации транзиторных условно-патогенных бактерий при патологии в ряде исследований характеризуются меньшей стабильностью, умеренной и слабой сопряженностью, что определяет необходимость изменения методологического подхода к интерпретации результатов расчета коэффициента Жаккара в отношении клинически значимых штаммов.

Заключение

Результаты проведенного микробиологического мониторинга позволили охарактеризовать качественную структуру, фенотипическую резистентность микрофлоры биологических сред пациентов отделения ожоговой реанимации, определить показатели долевого участия, характера ассоциативности и степени сопряженности микробных таксонов, а также частоты встречаемости видов микроорганизмов в зависимости от сроков госпитализации пациентов. Полученные данные могут быть основой совершенствования методологических подходов к оценке этиологической значимости и будут использованы для установления приоритетных патогенов для указанной категории пациентов.

Литература

1. Fominykh S.G., Danilov A.I., Gonnoshenko V.N., Kalchenko E.V. Interval prediction of the proportion of dominant wound pathogens in the etiological structure of wound infections and evaluation of the potential effectiveness of antimicrobial agents. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(7-8):24–30. doi: 10.24411/0235-2990-2019-100040. Russian (Фоминых С.Г., Данилов А.И., Гонношенко В.Н., Кальченко Е.В. Интервальный прогноз величины долей доминирующих раневых патогенов в этиологической структуре раневых инфекций и оценка потенциальной эффективности антимикробных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(7-8):24–30.).
2. Vorobyova O.N., Denissenko L.I., Shtanova T.N., Sosodova L.M. Microbiological monitoring of nosocomial pathogens in the urgent surgical unit. *Bulletin ESSC SB RAMS* 2009;68(4):61–67. Russian. (Воробьева О.Н., Денисенко Л.И., Штанова Т.Н., Соседова Л.М. Микробиологический мониторинг возбудителей внутрибольничных инфекций в отделении экстренной хирургии. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2009;68(4):61–67.)
3. Andreeva S.V., Khaydarshina N.E., Nokhrin D.YU The use of statistical methods in the analysis of the dynamics of the species structure of microbial communities in the case of burn injury. *Laboratory Service*. 2019;8(1):65–72. <https://doi.org/10.17116/labs2019801165> Russian. (Андреева С.В., Хайдаршина Н.Э., Нохрин Д.Ю. Использование статистических методов в анализе динамики видовой структуры микробных сообществ при ожоговой травме. *Лабораторная служба*. 2019;8(1):65–72.).
4. Clinical recommendations. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents, 2015. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>. Accessed July 17, 2020. Russian. (Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2015. Доступно по адресу: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>. Ссылка активна на 17.07.2020 г.)
5. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Available at: <http://www.eucast.org> Accessed July 17, 2020. Russian. (Европейский комитет по определению чувствительности к антими-

- кробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. <http://www.eucast.org>. <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf> Ссылка активна на 17.07.2020 г.).
6. Kozlov R.S., Menshikov V.V., Michaylova V.S., Shulyak B.F., Dolgich T.I., Kruglov A.N. et al. Clinical recommendations. Bacteriological analysis of urine, 2014. Available at: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/d6f/kochetov-ag.-klin.-rek._kld.-2014-bakteriologicheskij-analiz-mochi.pdf Accessed July 17, 2020. Russian. (Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н. и соавт. Клинические рекомендации. Бактериологический анализ мочи, 2014. Доступно по адресу: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/d6f/kochetov-ag.-klin.-rek._kld.-2014-bakteriologicheskij-analiz-mochi.pdf. Ссылка активна на 17.07.2020 г.).
 7. Gelfand B.R., Kozlov R.S., Kubyshekin V.A., Khachatryan N.N., eds. Russian national recommendations. Surgical infections of the skin and soft tissues. 2nd ed., rev. – М., 2015. 109 p. Russian. (Под ред. Гельфанда Б.Р., Козлова Р.С., Кубышкина В.А., Хачатряна Н.Н. Российские национальные рекомендации. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. 2-ое изд. допол. – М., 2015. 109 с.).
 8. Gelfand B.R., Protsenko D.N., Belotserkovsky B.Z., eds. Russian national recommendations. Nosocomial pneumonia in adults. 2nd ed., rev. and add. – М.: ООО «Издательство «Meditsinskoye informatsionnoye agensstvo», 2016, 176 p. Russian. (Под ред. Гельфанда Б.Р. Проценко Д.Н., Белоцерковского Б.З. Российские национальные рекомендации. Нозокомиальная пневмония у взрослых. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с.).
 9. Dmitrieva N.V., Petuchova E.G., Gromova E.G., eds. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment – М.: ID «ABVpress», 2018. 416 p. Russian (под ред. Дмитриевой Н.В., Петуховой И.Н., Громовой Е.Г. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения – М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. 416 с.).
 10. Kungurtseva E.A., Darenskaya M.A., Ivanova E.I., Pristavka A.A., Tunik T.V., Nemchenko U.M. et al. Characteristics of nasopharyngeal microbiocenosis and evaluation of the interaction of its associates in women with chronic endometritis. 2018;3(6):29–35. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.4. Russian. (Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И., Приставка А.А., Туник Т.В., Немченко У.М., Григорова Е.В., Лещенко О.Я. и соавт. Характеристика носоглоточного микробиоценоза и оценка взаимодействия его ассоциантов у женщин с хроническим эндометритом. *Acta biomedica scientifica*. 2018;3(6):29–35.).
 11. Belyaeva E.V., Ermolina G.B., Kichikova V.V., Nikiforov V.A. A study associations in the microbiocenosis of nasopharynx of practically healthy persons. *Vestnik of Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod*. 2012;3(2):20–24. Russian. (Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Кичикова В.В., Никифоров В.А. Исследование ассоциаций бактерий в микробиоценозе слизистой носоглотки практический здоровых людей. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012;3(2):20–24.).
 12. Gostev V.V., Kalinogorskaya O.S., Kruglov A.N., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci isolated at hospitals of St.Peterburg and Moscow. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(9–10):23–28. Russian (Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(9–10):23–28.).
 13. Klyasova G.A., Fedorova A.V., Frolova I.N., Khrulnova S.A., Vetokhina A.V., Kaporskaya T.S. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterococcus* spp. isolated from blood culture in patients with hematological malignancies. *Antibiotikorezistentnost' gospi'tal'nykh sh'tammov Enerococcus spp., vydelennykh iz gemokultury bol'nykh opukholyami sistemy krvi: rezul'taty mnogo'tsentrrovogo issledovaniya*. СМАС. 2018;20(2):142–149. Russian (Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С. и соавт. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. СМАС. 2018;20(2):142–149.).
 14. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Disease Stockholm: ECDC; 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>. Accessed: 19.05.2020.
 15. Ilykevich G.V., Smirnov V.M., Levshina N.H. Antibiotic resistance of gram-negative nosocomial pathogens in Minsk ICUs. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2009;54(11–12):25–31. Russian (Илюкевич Г.В., Смирнов В.М., Левшина Н.Н. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров г. Минск. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(11–12):25–31.).
 16. Khokhlova O.E., Peryanova O.V., Vladimirov I.V., Matskevich V.A., Potkina N.K., Kapshuk D.N. et al. Microbiological Monitoring of Purulent Complications in Burn Patients and Molecular Genetic Features of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(9):27–33. Russian. (Хохлова О.Е., Перьянова О.В., Владимиров И.В., Мацкевич В.А., Поткина Н.К., Капшук Д.Н. и соавт. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у ожоговых больных и молекулярно-генетические особенности метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(9):27–33.).
 17. Samartsev V.A., Encheva Y.A., Kuznetsova M.V., Karpunina T.I. The peculiarities of burn wound contamination. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(2):199–206. Russian (Самарцев В.А., Енчева Ю.А., Кузнецова М.В., Карпунина Т.И. Особенности инфицирования ожоговых ран. *Новости хирургии*. 2014;22(2):199–206.).
 18. Gordinskaya N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudoreva E.V., Skleenova E.Yu., Nekaeva E.S. Phenotypic and genetic characteristics of pathogens causing burn wound infections СМАС. 2012;14(4):342–346. Russian (Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Дударева Е.В., Склеенова Е.Ю., Некаева Е.С. Фенотипические и молекулярно-генетические осо-

- бенности возбудителей раневой ожоговой инфекции. КМАХ. 2012;14(4):342–346.).
19. Fournier A., Voirol P., Krähenbühl M., Bonnemain C.L., Fournier C., Pantet O. et al. Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: A paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections. *Burns*. 2016;42(3):564–570. doi: 10.1016/j.burns.2015.10.030.
 20. Petriuk B.V., Sydorhuk R.I., Khomko O.Y., Sydorhuk L.P., Petriuk T.A., Khomko B.O. The Changes of Burned Wounds Microbiocenosis Under Intratissue Electrophoresis of Antibacterial Remedies. *European J. of Medicine*. 2015;7(1):29–33. doi:10/13187/ejm.2015.7.29. Russian (Петрюк Б.В., Сидорчук Р.И., Хомко О.И., Сидорчук Л.П., Петрюк Т.А., Хомко Б.О. Изменения микробиоценоза ожоговых ран под влиянием внутритканевого электрофореза противомикробных средств. *Европейский медицинский журнал*. 2015;7(1):29–33.).
 21. Yang F., Bing X., Feng D.B., Yang K.Lv., Hui S.Z., Lu W., et al. Pathogenic alteration in severe burn wounds. *Burns*. 2012;38(1):90–94. doi: 10.1016/j.burns.2011.02.006.
 22. Fomicheva T.D., Turkutyukov V.B., Sotnichenko S.A., Terekhov S.M., Skurikhina Yu.E., Okrokov V.G. Microbiological monitoring in the epidemiological surveillance system for purulent-septic infections in case of burn injury. *PMJ*. 2018;3:72–74. doi: 10.17238 / PmJ1609-1175.2018.3.72–74. Russian (Фомичева Т.Д., Туркутюков В.Б., Сотниченко С.А., Терехов С.М., Скурихина Ю.Е., Окроков М.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при ожоговой травме. *ТМЖ*. 2018;3:72–74.).
 23. Watkins R.R., David M.Z., Salata R.A. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med Microbiol*. 2012;61:1179–1193. doi: 10.1099/jmm.0.043513-0.
 24. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *CMR*. 2014;27(4):870–926. doi: 10.1128/CMR.00109-13.
 25. Bukharin O.V. Symbiotic interactions of microorganisms during infections. *Zh.Mikrobiol*. 2013;1:93–97. Russian (Бухарин О.В. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов при инфекции. *Журн. Микробиол*. 2013;1:93–97.).
 26. Bukharin O.V., Pankov A.S., Skachkov M.V. The bacterial associations in microsimbiocenosis of upper respiratory ways of influenza patients. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika*. 2010;55(6):12–16. Russian (Бухарин О.В. Бактериальные ассоциации в микросимбиозе верхних дыхательных путей у больных гриппом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010;55(6):12–16.).