



МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ,
УСТОЙЧИВЫМИ К КАРБАПЕНЕМАМ,
У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО
СТАЦИОНАРА МЧС РОССИИ**



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Санкт-Петербург
2019

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова»

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач МЧС России
Заслуженный врач РФ
д.м.н. профессор



С.С. Алексанин

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ,
УСТОЙЧИВЫМИ К КАРБАПЕНЕМАМ, У ПАЦИЕНТОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В УСЛОВИЯХ
МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА МЧС РОССИИ**

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2019

Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к карбапенемам, у пациентов хирургического профиля в условиях многопрофильного стационара МЧС России / Под ред. профессора С.С. Алексанина // Методические рекомендации. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2019. – 25 с.

Авторы: кандидат медицинских наук Ворошилова Т.М., Панов А.В., Плешков А.С., кандидат медицинских наук Горбань В.И., доктор биологических наук профессор Зыбина Н.Н., кандидат биологических наук Калашникова А.А., Парванян С.Г., доктор медицинских наук Родионов Г.Г., Турковская Е.Г., доктор медицинских наук доцент Шаповалов С.Г., кандидат медицинских наук Шелухин Д.А., доктор биологических наук Афиногенова А.Г. (Санкт-Петербургский государственный университет), доктор медицинских наук профессор Афиногенов Г.Е. (Санкт-Петербургский государственный университет).

В методических рекомендациях представлены данные об основных возбудителях инфекционно-септических осложнений, развившихся у пациентов хирургического профиля, алгоритмах ранней диагностики нозокомиальных инфекций и назначения адекватной антимикробной терапии у пациентов с инфекцией, вызванной резистентными к карбапенемам грамотрицательными бактериями. Отражены результаты исследований по обоснованию эффективности сочетанного применения карбапенемов, бисфосфонатов и антисептика в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы. В рекомендации включены примеры клинического применения алгоритма лечения тяжелых пациентов с инфекционно-септическими осложнениями.

Методические рекомендации предназначены для медицинских учреждений России, осуществляющих диагностику и лечение пациентов хирургического профиля с инфекционно-септическими осложнениями. Они также могут быть использованы в системе высшего (аспирантура, ординатура) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, переподготовки) медицинского персонала.

Рецензенты:

Кочетков А.В. – заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор, главный специалист (по хирургии) ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Осовских В.В. – к.м.н., научный руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ.

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень сокращений.....	4
Термины	5
Введение.....	6
1. Возбудители гнойно-септических осложнений.....	7
2. Мониторинг этиологической структуры гнойно-септических осложнений у больных хирургического профиля.....	8
3. Принципы антибактериальной терапии.....	11
4. Оценка эффективности применения комбинации карбапенемов, бисфосфонатов и антисептика.....	13
4.1. Характеристика препаратов.....	13
4.2. Обоснование использования сочетания карбапенемов с бисфосфонатами как перспективными ингибиторами МБЛ.....	14
4.3. Обоснование местного использования сочетания карбапенемов с бисфосфонатами и антисептиком.....	15
4.4. Наиболее информативные клинико-лабораторные показатели.....	16
5. Диагностика инфекционных осложнений.....	16
6. Антимикробной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими металло-бета-лактамазы.....	17
6.1. Местное применение комбинации бисфосфоната, антисептика и карбапенема и системное введение карбапенема.....	17
6.2. Системное применение комбинации карбапенема и бисфосфоната.....	19
7. Схемы комбинированной антибиотикотерапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими МБЛ.....	23
Заключение.....	24
Список литературы.....	24

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
АМП	антимикробные препараты
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ГСО	гнойно-септические осложнения
ИО	инфекционные осложнения
КНС	коагулазонегативные стафилококки
ЛПУ	лечебно-профилактические учреждения
МБЛ	металло-бета-лактамазы
НИ	нозокомиальные инфекции
ОРИТ	отделения реанимации и интенсивной терапии
ATCC	Американская коллекция типовых культур
MRSA	метициллинрезистентный стафилококк
NDM	генотип металло-бета-лактамаз
OXA	генотип карбапенемаз
VIM	генотип металло-бета-лактамаз
VRE	ванкомицинрезистентные энтерококки

ТЕРМИНЫ

Бета-лактамазы расширенного спектра – бактериальные ферменты, продуцируемые в основном грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, инактивирующие бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины I-IV поколений), кроме карбапенемов.

Карбапенемазы – бактериальные ферменты, продуцируемые грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae* и грамотрицательными неферментирующими бактериями, инактивирующие все бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины I-IV поколений, карбапенемы).

Металло-бета-лактамазы – бактериальные ферменты, продуцируемые грамотрицательными бактериями, способные инактивировать карбапенемы, характеризуются наличием в молекуле ионов Zn^{2+} .

MRSA – метициллинрезистентные стафилококки – штаммы *S.aureus*, резистентные к метициллину, содержат ген резистентности *mecA*, не чувствительны ко всем бета-лактамным антибиотикам, включая карбапенемы.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира являются нозокомиальные инфекции (НИ) или инфекционные осложнения (ИО), связанные с оказанием медицинской помощи [1,4]. Всемирная организация здравоохранения в 2001 году разработала стратегии и опубликовала рекомендации по сдерживанию антибиотикорезистентности микроорганизмов. Возбудителями НИ являются полирезистентные, а в ряде случаев и панрезистентные микроорганизмы, которые вызывают значительные трудности при подборе схем лечения пациентов, создают угрозу развития неизлечимых осложнений. Антибактериальная терапия (АБТ) занимает особое место в лечении таких серьезных заболеваний, как пневмония, сепсис, перитонит, ожоги, этиологическим фактором которых являются высокоустойчивые к антибиотикам микроорганизмы [7,13,14,15,16]. Общеизвестно, что после установления диагноза указанных выше заболеваний от адекватности антибиотикотерапии зависят сроки выздоровления, риск развития осложнений и исход лечения. Правильно назначенная эмпирическая АБТ, основанная на результатах мониторинга микробиоты стационара, и своевременная коррекция терапии в динамике, связанная с выделенным возбудителем из очага инфекции, обеспечивают высокую эффективность лечения и значительно снижают риск осложнений и стоимость лечения. У пострадавших при ликвидации ЧС, находящихся на лечении в ОРИТ, часто развиваются инфекционные осложнения, вызванные резистентными к антибиотикам грамотрицательными микроорганизмами, что сопровождается быстрым нарастанием уровня интоксикации, подтверждаемого клинической картиной и данными лабораторных показателей (общий клинический и биохимический анализ крови, микробиологический посев крови и другого биоматериала). Для таких пострадавших арсенал эффективных антимикробных средств весьма ограничен. На лечение тяжелых инфекций нередко уходит значительная часть бюджета стационара. В таких случаях выбор антибиотиков не должен основываться на его стоимости в ущерб больному, так как неэффективность препарата приводит к еще большим затратам при развитии осложнений и увеличении сроков нахождения пациента в клинике. При неадекватной антибиотикотерапии усилия и экономические расходы на симптоматическую и поддерживающую терапию тем более могут оказаться неоправданными из-за смерти больного.

Стоимость лечения пациента определяется не столько ценой антибиотика, а в большей степени зависит от сроков выздоровления и расходов на лечение осложнений.

1. ВОЗБУДИТЕЛИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Основными возбудителями нозокомиальных инфекций являются метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), кишечная палочка, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра /БЛРС/ (*Escherichia coli*, *ESBL(+)*), клебсиелла, продуцирующая БЛРС (*Klebsiella pneumoniae ESBL(+)*) и карбапенемазы (NDM, OXA48), синегнойная палочка, продуцирующая металло-бета-лактамазы (МБЛ) (*Pseudomonas aeruginosa*, *MBL(+)*), ацинетобактер, продуцирующий карбапенемазы (*Acinetobacter baumannii*), ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE). В результате мониторинга микробиоты отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отделений хирургического профиля в последние годы выявлено нарастание количества резистентных к карбапенемам грамотрицательных микроорганизмов от 20% до 90% среди выявленных изолятов [6,8,9,10,12]. Возникает закономерный вопрос, чем же лечить больного? Перед исследователями стоит непростая задача создать альтернативные препараты (что трудоемко и дорого) или использовать комбинации разрешенных к применению в клинике лекарственных средств в отношении устойчивых к карбапенемам грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, особенно металло-бета-лактамазы. Особое внимание следует обратить на способность микроорганизмов образовывать биопленки, покрывающие раны и абиогенные поверхности (катетеры, имплантаты) и резко ограничивающие функции клеточных структур больного и повышающие устойчивость микробов к антибиотикам. Контроль за динамикой клинико-гематологических показателей пациента и числа микроорганизмов в биопленке в процессе антибиотикотерапии позволяет наметить перспективу использования комбинаций антимикробных препаратов, разрешенных к применению в клинике.

Раннее определение этиологического фактора инфекционно-воспалительного процесса (уровень контаминации, выделение чистой культуры, идентификация, определение чувствительности к антибиотикам и уровня резистентности к ним, выявление механизмов резистентности) является основой своевременной адекватной (этиотропной) антибактериальной терапии.

В 2013-2017 гг. в результате мониторинга ведущей микробиоты хирургических отделений и ОРИТ многопрофильной клиники №2 ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М. Никифорова МЧС России выявлены основные возбудители НИ – грамотрицательные бактерии, продуцирующие МБЛ – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Изучение механизмов резистентности грамотрицательных микроорганизмов показало разнообразие их генотипов, циркулирующих в отделениях хирургического профиля и ОРИТ.

2. МОНИТОРИНГ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КЛИНИКИ

В мониторинг было включено 8194 образца клинического материала от 3485 пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях хирургического профиля и реанимации многопрофильной клиники № 2 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России. Структура исследованных биоматериалов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура исследованных биоматериалов от пациентов хирургического профиля

Наименование биоматериала	Количество образцов биоматериалов	
	абс. число	%
Раневое отделяемое	1 637	20,0
Кровь	1 463	17,8
Отделяемое нижних дыхательных путей	1029	12,6
Венозный катетер	220	2,7
Моча	3 745	45,7
Плевральная жидкость	100	1,2
Всего:	8 194	100

При проведении бактериологических исследований были выявлены ведущие возбудители инфекционных осложнений (таблица 2).

Таблица 2

Ведущая микробиота инфекционных осложнений в отделениях хирургического профиля

Штаммы микроорганизмов	Количество штаммов	
	абс. число	%
<i>S. aureus</i>	344	13,9
<i>E. coli</i>	377	15,2
<i>P. aeruginosa</i>	418	16,9
<i>A. baumannii</i>	238	9,6
<i>K. pneumoniae</i>	366	14,7
<i>Enterococcus spp.</i>	326	13,2
Прочие энтеробактерии	231	9,3
Коагулазонегативные стафилококки	179	7,2
Всего:	2479	100

При диагностике инфекционных осложнений было выявлено, что в 69 % случаях возбудители находились в ассоциациях, состоящих из двух-пяти микроорганизмов. Так, 71% всех ассоциаций был представлен сочетанием двух

грамотрицательных бактерий и 29% – граммотрицательным и грамположительным микроорганизмами.

Грамотрицательные микроорганизмы в спектре ведущей микробиоты занимают лидирующее положение – 65,7 % и отличаются резистентностью к большинству известных антимикробных препаратов (АМП).

Распределение ведущей микробиоты по биоматериалам представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение ведущих возбудителей инфекций по биоматериалам

Биоматериал	Микроорганизмы, %						
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	прочие
Раневое отделяемое	18,6	10,5	7,8	6,9	5,7	18,0	32,5
Кровь	10,6	3,0	1,5	7,6	12,1	9,1	56,1
Отделяемое нижних дыхательных путей	10,7	4,7	19,2	11,1	12,0	2,6	39,7
Моча	2,4	26,8	11,5	0,9	13,8	17,4	27,2
Венозный катетер	8,7	0,4	17,4	17,4	13,0	8,7	34,4

Анализируя данные, представленные в таблице 3, необходимо отметить достаточно высокую высеваемость из раневого отделяемого *S.aureus* – 18,6% и *Enterococcus* spp. – 18%. При этом особое внимание должно быть уделено высокой частоте выделения граммотрицательных бактерий – 30,9%.

В крови количество грамположительных бактерий составило 19,7%, а граммотрицательных бактерий – 24,2%.

Ведущими возбудителями инфекций нижних дыхательных путей были граммотрицательные бактерии – 47%, грамположительных бактерий – 13,3%.

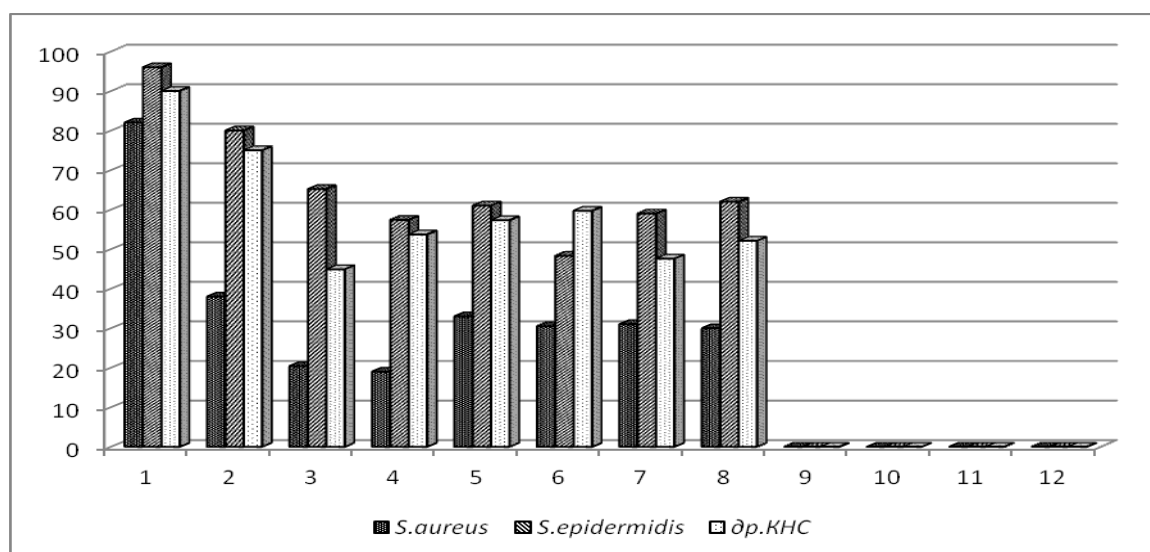
Основными возбудителями инфекций мочевыводящих путей являлись граммотрицательные бактерии – 53% и энтерококки – 17,4%, доля *S.aureus* составила 2,4%.

Очень важные данные получены при анализе изолятов, обнаруженных на поверхности венозных катетеров, где наибольшее количество представлено граммотрицательными бактериями – 48,2%; грамположительные бактерии составили 17,4%.

На рисунке 1 представлено количество (в процентах) резистентных штаммов стафилококков, где отчетливо прослеживается более высокая устойчивость коагулазонегативных стафилококков (КНС) по сравнению с резистентностью *S. aureus*. Таким образом, КНС также являются этиологически значимыми возбудителями раневой инфекции и инфекции кровотока. Стафилококки

сохраняют чувствительность к ванкомицину, линезолиду, цефтаролину и тигециклину, при этом отмечается высокий процент метициллинрезистентных КНС – 75-80%, *S. aureus* – 38%.

Стафилококки характеризовались высокой степенью резистентности к фторхинолонам: *S. epidermidis* и другие КНС были устойчивы к левофлоксацину 57-61%, к моксифлоксацину – 48-60%; *S. aureus* соответственно – 33% и 31%. *S. epidermidis* и другие КНС отличались более высокой резистентностью к тетрациклам, эритромицину, клиндамицину, тобрамицину и гентамицину, соответственно 53-57%, 65-73%, 50-55%, 52-62%, 47-59%. Резистентность *S. aureus* к этим препаратам была ниже – 13-31%.



- | | |
|--------------------|---------------|
| 1-бензилпенициллин | 7-гентамицин |
| 2-оксациллин | 8-тобрамицин |
| 3-эритромицин | 9-цефтаролин |
| 4-тетрациклин | 10-линезолид |
| 5-левофлоксацин | 11-ванкомицин |
| 6-моксифлоксацин | 12-тигециклин |

Рис. 1. Результаты оценки количества резистентных штаммов стафилококков к основным антибиотикам (в %)

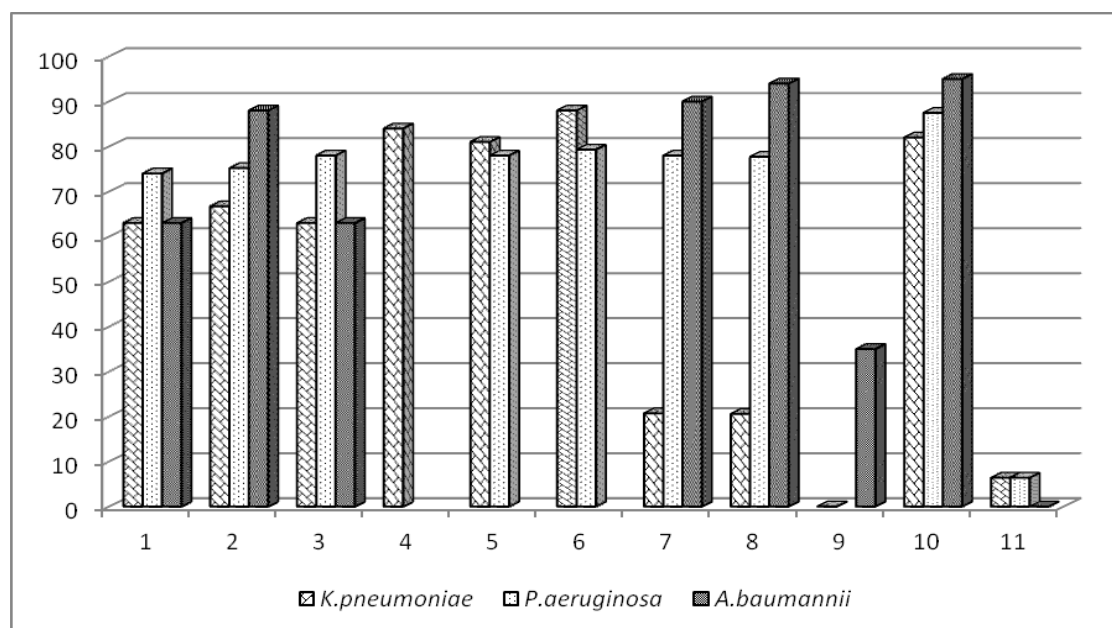
Результаты оценки количества (в %) резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к основным антибиотикам представлены на рисунке 2.

Анализ чувствительности грамотрицательных микроорганизмов к АМП *in vitro* (рис. 2), показал, что 81% штаммов *K. pneumoniae* продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра, 20% – МБЛ.

Ацинетобактерии были устойчивы к карбапенемам: в 94% случаев – к меропенему и в 90% случаев – к имипенему, при этом отмечали сочетанную резистентность к другим классам АМП и сохранение чувствительность к колистину в 100% случаев, к цефеперазону/сульбактаму (за счет природной чувствительности к сульбактаму) – в 18% случаев.

Штаммы *P. aeruginosa* резистентны к карбапенемам: в 77,7% случаев – к меропенему и в 78% случаев – к имипенему, и также обладали повышенной резистентностью к остальным классам антибиотиков.

Таким образом, инфекционные осложнения, вызванные резистентными штаммами грамотрицательных бактерий, не поддавались лечению стандартными схемами антибиотикотерапии. Длительность нахождения пациентов в стационаре нередко составляла 30 и более суток, в ряде случаев течение болезни заканчивалось летальным исходом.



- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1-амикацин | 7-имипенем |
| 2-гентамицин | 8-меропенем |
| 3-нетилмицин | 9-тигециклин |
| 4-амоксициллин/клавуланат | 10-ципрофлоксацин |
| 5-цефтазидим | 11-колистин |
| 6-цефепим | |

Рис. 2. Результаты оценки количества резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к основным антибиотикам (в %)

3. ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Широкое распространение в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) резистентных штаммов микроорганизмов и необоснованное назначение антибиотиков привело к снижению эффективности АМП, что создает серьезные проблемы при лечении пациентов с гнойно-септическими осложнениями (ГСО).

Основные принципы антибактериальной терапии:

1. Антибактериальную терапию следует начинать незамедлительно при выявлении признаков инфекции с учетом вероятного спектра возбудителей и предполагаемого уровня устойчивости к антибиотикам.

2. Эмпирическая антибактериальная терапия должна основываться на данных локального мониторинга ведущей микробиоты ЛПО.

3. Оценивать эффективность проводимой терапии в течение 48-72 часов по клиническим, лабораторным показателям, в том числе бактериологическим.

4. При отсутствии в эти сроки положительной динамики течения заболевания следует скорректировать антибактериальную терапию.

5. Выбор АМП осуществляется на основании этиологии ГСО с учетом чувствительности выявленного возбудителя к антибиотикам.

Разработка алгоритмов АБТ тяжелых ИО имеет стратегическое значение для сдерживания антибиотикорезистентности в стационаре, позволяет планировать и своевременно пополнять запас АМП в стационаре. Важными условиями для обеспечения эффективного лечения пациентов при использовании алгоритма являются ранняя бактериологическая диагностика ИО и коррекция терапии в соответствии с предложенной схемой, что возможно только при наличии необходимых препаратов. Скрининговое исследование на носительство возбудителей нозокомиальных инфекций при поступлении пациентов из групп риска позволяет ориентировать клиницистов при выборе антибактериального препарата уже в первые сутки нахождения пациента в стационаре.

Успех АБТ тяжелых инфекций зависит не только от правильного выбора стартовой терапии, но и от своевременных данных микробиологических исследований. Оснащение бактериологической лаборатории современным оборудованием, внедрение новейших методик, применение эффективных питательных сред и реактивов позволяет сокращать сроки бактериологического исследования, а следовательно, и своевременно назначать адекватную АБТ, рационально применять АМП, сокращать сроки лечения пациентов с ГСО.

Важными показателями тяжести состояния пациентов помимо клинических проявлений являются результаты гематологических, биохимических и иммунологических исследований: лейкоцитоз, СОЭ, прокальцитонин, АЛТ, АСТ, прямой билирубин, креатинин, амилаза, CD64, а также показатели микробной контаминации очагов инфекции. Эти тесты служат не только для характеристики тяжести состояния больного, но и критериями эффективности проводимой терапии.

По нашему мнению и по данным литературы [17] наиболее динамичным показателем является относительное количество нейтрофилов, экспрессирующих CD64 (nCD64), что позволяет использовать его для оценки адекватности АБТ.

4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ КАРБАПЕНЕМОВ, БИСФОСФОНАТОВ И АНТИСЕПТИКА

В результате проведенных исследований *in vitro* с использованием референс-штаммов и клинических изолятов грамотрицательных бактерий нами была предложена антибактериальная комбинация карбапенемов, бисфосфонатов и антисептика из группы полигексанидов для местного и системного применения при выделении из очага инфекции грамотрицательных бактерий, продуцирующих МБЛ [3, 5].

4.1. Характеристика препаратов

«Ксидифон» (фирмы ОАО «МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ» им. Н.А.Семашко) – международное непатентованное название – этидроновая кислота, 20% раствор для приготовления 2% раствора для приема внутрь. Ксидифон регулирует кальциевый обмен, предупреждает чрезмерный выход кальция из костей, тем самым препятствуя остеопорозу, предупреждает кальцификацию мягких тканей. Препарат предотвращает кристаллообразование, а также рост и агрегацию кристаллов кальциевых солей в моче. Ксидифон, подобно другим комплексонам, обладает свойством ускорять выведение тяжелых металлов – свинца, олова, сурьмы, магния, кремния. Применение этого лекарственного средства в комплексной терапии бронхиальной астмы предполагает его способность изменять биофизическое состояние иммунокомпетентных клеток. Период полувыведения Ксидифона составляет 24 часа, в организме он не метаболизируется и выводится в неизменном состоянии преимущественно почками. Всасывание из желудка происходит в первые 30 минут после приема.

«Бонифос» (фирмы «Bayer Oyu», Финляндия) – международное непатентованное название – клодроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения. Клодроновая кислота имеет выраженное сродство к кальцию и другим двухвалентным катионам. После приема внутрь максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 30 минут, объем распределения 20-50 л, выводится из организма главным образом почками. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани. При применении этого препарата в максимальных дозах влияние на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдается. При этом отмечено, что явная связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями отсутствует. Всасывание клодроновой кислоты в желудочно-кишечном тракте происходит быстро и составляет приблизительно 2% от суточной пероральной дозы в 1600 мг. При этом внутривенное введение препарата гарантирует 100% биодоступность, так как клодронат практически моментально всасывается из крови в костную и мышечную ткани.

«Клобир» (АО «Активис Групп», Исландия) – международное непатентованное название – клодроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 60 мг/мл – 5мл/300мг.

«Пронтосан®» из группы полигексаметиленбигуанидинов (фирмы «B. Braun Medical AG», Швейцария) – антисептик местного действия для обработки раневых поверхностей кожи и слизистых. В основе действия Пронтосана® лежит очищение раны поверхностно-активным веществом и эффективное антимикробное воздействие полигексанидом. Полигексанид действует на бактериальные клеточные мембраны и повышает их проницаемость.

«Тиенам» (имипенем/циластатин), «Меронем» (меропенем), «Дорипрекс» (дорипенем) – карбапенемы, характеризуются широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Хорошо проникают в большинство тканей и жидкостей организма, концентрация в тканях 40-60% от концентрации в крови. Проникают через гематоэнцефалический барьер. За сутки с мочой выводится 75% введенной дозы. Показания: тяжелые госпитальные инфекции, в т.ч. вызванные полирезистентной микрофлорой. Стандартное дозирование – по 1 г 3 раза в сутки.

4.2. Обоснование использования сочетания карбапенемов с бисфосфонатами как перспективными ингибиторами МБЛ

Нами была создана модельная система¹ для оценки перспективных ингибиторов МБЛ из числа лекарственных препаратов, разрешенных для применения в клинической практике.

Работу проводили в 3 этапа: 1) моделирование приобретения резистентности к карбапенемам у ранее чувствительных к ним штаммов грамотрицательных микроорганизмов *in vitro* в присутствии стандартного реактива фермента металло-бета-лактамазы *P.aeruginosa* рекомбинантной, экспрессированной в *E.coli*; 2) сравнение эффективности перспективных ингибиторов МБЛ – клодроновой (препарат «Бонефос») и этидроновой (препарат «Ксидифон») кислот в присутствии того же стандартного реактива; 3) оценка способности выявленных ингибиторов усиливать действие карбапенемов в отношении клинических штаммов грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих МБЛ.

Результаты исследования показали возможность моделирования приобретения ранее чувствительными к карбапенемам референс-штаммами грамотрицательных микро-организмов *P.aeruginosa* ATCC 27853, *A.baumannii* ATCC ВАА-747, *K. pneumoniae* ATCC 70603 различных уровней резистентности

¹ по материалам исследования подано 3 заявки № 2015133469 от 10.08.2015 года на выдачу патента РФ на изобретение «Антимикробная комбинация сочетанного применения карбапенемов и бисфосфонатов в отношении устойчивых к карбапенемам грамотрицательных микроорганизмов», получен патент на изобретение 22618433 «Антимикробная комбинация в отношении устойчивых к карбапенемам грамотрицательных бактерий вида *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих металло-β-лактамазу», (авторы А.Г. Афиногенова, Т.М. Ворошилова, Г.Е. Афиногенов).

к карбапенемам в присутствии разных доз стандартного реактива фермента МБЛ. При этом показан дозозависимый эффект уровня резистентности грамотрицательных бактерий к карбапенемам от количества стандартного реактива МБЛ. При этом стандартный реактив МБЛ *P.aeruginosa* приводит к появлению резистентности у других видов грамотрицательных микроорганизмов, ранее чувствительных к карбапенемам.

Полученные результаты позволили в дальнейшем на разработанной модели изучить возможность клодроновой и этидроновой кислот инактивировать МБЛ и повышать эффективность карбапенемов в отношении референс-штаммов грамотрицательных микробов с приобретенной резистентностью, смоделированной с помощью стандартного реактива фермента МБЛ. Выявлена инактивация стандартного реактива фермента МБЛ даже малыми дозами бисфосфонатов.

Клиницистам следует учитывать наличие у пациента ассоциаций грамотрицательных микроорганизмов, когда один из ассоциантов продуцирует МБЛ, тогда применение карбапенемов будет неэффективным даже при условии чувствительности к ним остальных бактерий в этой ассоциации.

Результаты 3-го этапа исследований демонстрируют синергидный эффект сочетанного применения клодроновой или этидроновой кислот и карбапенемов в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* с высоким уровнем резистентности к карбапенемам. При этом показано усиление действия меропенема по показателям его минимальной подавляющей концентрации в $8 \div 512$ раз, поэтому можно считать доказанным, что бисфосфонаты способны ингибировать МБЛ резистентных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*.

4.3. Обоснование местного использования сочетания карбапенемов с бисфосфонатами и антисептиком

В наших исследованиях показана высокая бактерицидная активность антисептика Пронтосан® в отношении как чувствительных к карбапенемам, так и резистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов. Сочетанное применение карбапенемов с суббактерицидными концентрациями антисептика Пронтосан®, Ксидифона и Бонифоса усиливает действие антибиотика в $4 \div 1024$ раза. Данный эффект выявлен у лекарственных препаратов, разрешенных для применения в практике, но в дозах, значительно меньше клинических.

В результате проведенного исследования сочетанного действия карбапенемов, бисфосфонатов и антисептика из группы полигексанидов была изучена возможность использования бисфосфонатов (клодроновой и этидроновой кислот) в качестве ингибитора МБЛ грамотрицательных бактерий, резистентных к карбапенемам [2,3,5]. Применение разработанной антимикробной комбинации позволяет усилить действие карбапенемов и повысить эффективность АБТ пациентов с тяжелыми инфекционными поражениями, вызванными карбапенем-резистентными грамотрицательными микроорганизмами. Использование комбинации карбапенемов с бисфосфонатами, а при местном лечении и с антисептиком Пронтосаном® дало лучшие результаты по сравнению со

стандартной схемой терапии при ведении пациентов с ожогами, трофическими язвами, пролежнями, остеомиелитом и сепсисом.

4.4. Наиболее информативные клинико-лабораторные показатели

Наиболее информативными лабораторными показателями у пациентов с ГСО, вызванными полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами [12] являются:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализы крови (креатинин, прямой билирубин, АСТ, АЛТ);
- прокальцитонин;
- относительное количество нейтрофилов, экспрессирующих CD64; [17]
- микробиологический посев крови и другого биоматериала.

Высевы полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих МБЛ, являются основанием для проведения терапии с использованием разработанной комбинации карбапенемов, бисфосфонатов и антисептика.

5. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Основой для рационального использования антибиотиков является своевременное выявление этиологии инфекционного процесса.

При подозрении на развитие ИО необходимо собрать материал для бактериологического исследования. Если пациент получает антибактериальную терапию, сбор материала следует проводить до введения очередной дозы препарата, если отменить антибиотики не представляется возможным. При подозрении на инфекцию кровотока или сепсис следует назначить посев крови.

Клинические симптомы, которые могут вызвать подозрение на наличие инфекции кровотока [8, 11]:

- лихорадка неясного генеза ($>37^{\circ}\text{C}$) или гипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$);
- шок, озноб, дрожь;
- тяжелые локальные инфекции (менингит, эндокардит, пневмония, гнойные интраабдоминальные процессы и т.д.);
- патологическое повышение частоты сердечных сокращений;
- повышенная частота дыхания.

Своевременное взятие достаточного объема венозной крови позволит выявить возбудителя инфекции.

Для диагностики сепсиса рекомендуется следовать протоколу посева крови на стерильность – посев крови осуществляют в 2, или, предпочтительно, в 3 комплекта флаконов из разных анатомических областей, что повышает высеваемость микроорганизмов до 94-97%. Взятие крови следует проводить с соблюдением правил асептики/антисептики.

Одновременно следует исследовать возможные очаги инфекции: отделяемое нижних дыхательных путей, содержимое абсцессов, флегмон, раневые поверхности, мочу, область хирургического вмешательства и другие.

Для исследования используют стандартные транспортные системы (тупферы, стерильные контейнеры, флаконы).

6. АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ

Хирургическая обработка раневых поверхностей не освобождает рану от микрофлоры. Поэтому АБТ должна быть направлена на уничтожение возбудителей гнойного процесса, должна предупреждать распространение инфекции в другие ткани и органы, уменьшать интоксикацию организма. Выбор антибиотика осуществляется с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Следует учитывать, что концентрация (активность) любого антимикробного агента снижается в организме пациента в силу определенных факторов: 1) недостаточное проникновение препарата в ткани, полости, очаг воспаления; 2) антагонизм с продуктами воспаления (влияние значений рН, низкого окислительно-восстановительного потенциала гноя, ингибирование за счет различных катионов); 3) ослабление защитных механизмов пациента и, как следствие, несовпадение результатов терапии с данными изучения чувствительности возбудителей к антибиотикам; 4) применение других групп лекарственных веществ, снижающих эффект антибиотика в организме пациента или влияющих на его фармакокинетику; 5) возрастные особенности лекарственной фармакокинетики антибиотиков у пожилых и пациентов с нарушениями функции почек, печени и кровообращения.

6.1. Местное применение комбинации бисфосфоната, антисептика и карбапенема и системное введение карбапенема

Для лечения пациентов с гнойной раневой инфекцией (ожоги, остеомиелит, пролежни, трофические язвы и т.д.), вызванной панрезистентной грамотрицательной микрофлорой, продуцирующей МБЛ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, другие энтеробактерии, резистентные к карбапенемам), рекомендуется применять для местной обработки раневой поверхности раствор, состоящий из карбапенема, Пронтосана® и бисфосфоната (этидроновой или клодроновой кислоты), при необходимости, и системное назначение карбапенема (меропенема, имипенема) (См. таблица 4).

Состав раствора для местной обработки ран, инфицированных грамотрицательными карбапенемрезистентными микроорганизмами:

200 мл 0,1% раствора Пронтосана®

300 мл 0,9% физиологического раствора
 300 мг клодроновой (или этидроновой) кислоты
 500 мг карбапенема (меропенем или имипенем)

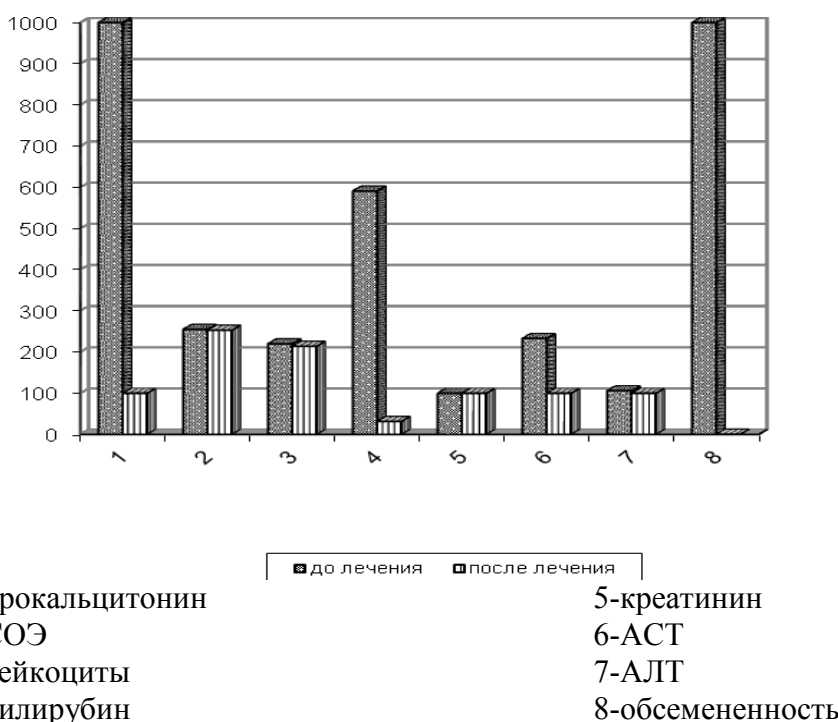


Рис. 3. Динамика гематологических, биохимических и микробиологических показателей у пациента К.А., 60 лет при применении нового алгоритма антимикробной терапии ожоговой болезни (в % к максимальному значению нормы, которая принята за 100 %)

Пример: Пациент К.А., 60 лет переведён в клинику 18.02.16 из другого лечебного учреждения с диагнозом: Ожог пламенем S=15%(10%)/II-III ст. головы, туловища, конечностей от 13.02.16 г.

С момента поступления назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном по 1г в сутки. 19.02.16 выполнена отсроченная тангенциальная некрэктомия на площади 10% поверхности тела. Учитывая поздние сроки начала хирургического лечения, одномоментная аутодермопластика не выполнялась, раны закрыты двухслойными полиуретановыми покрытиями «Суспур-дерм». При скрининговом исследовании на возбудителей нозокомиальных инфекций выделен *A. Baumannii*, продуцирующий карбапенемазу. На 6-е сутки от поступления 24.02.16 после удаления раневых покрытий на поверхности ран обнаружено значительное количество нежизнеспособных тканей, что потребовало выполнения этапной некрэктомии. Раны вновь закрыты «Суспур-дермом». 27.02.16 развилось острое гнойное воспаление в ранах, потребовавшее удаления полиуретановых покрытий. Взят биоптат раневой поверхности, при высеве получен обильный рост *A. baumannii*, резистентный ко всем классам антибиотиков. С 29.02.16 смена системной антимикробной терапии на меронем 3 г/сут, для местной обработки ран использовали состав, содержащий Пронтосан® и «Бонифос» (клодроновая кислота). Обработку ран проводили 3 раза в неделю

при перевязках. Уже через неделю отмечено значительное уменьшение гнойного отделяемого из ран, рост грануляций. 4.03.2016 выполнена аутодермопластика на площади 10% поверхности тела. Результат пластики на 10-е сутки после операции оценен как отличный (0,95). После проведения реабилитационных мероприятий, на 40-е сутки от поступления, пациент с отличным функциональным и хорошим эстетическим результатом восстановления кожного покрова выписан в удовлетворительном состоянии. Динамика клинико-лабораторных показателей представлена на рисунке 3.

Вывод: отчетливо прослеживается положительная динамика гематологических, биохимических и микробиологических показателей по сравнению с таковыми до начала лечения по предложенному алгоритму.

6.2. Системное применение комбинации карбапенема и бисфосфоната

Для лечения пациентов с сепсисом, вызванным панрезистентной грамотрицательной микрофлорой, продуцирующей МБЛ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, другие энтеробактерии, резистентные к карбапенемам), рекомендуется внутривенное введение бисфосфоната (препарата клодроновой кислоты «Бонефос») в дозе 300 мг/сутки, продленная инфузия через инфузомат в течение 24 часов с одновременным внутривенным введением карбапенема (меропенема или имипенема) по 2 г 3 раза/сутки (См. таблица 4).

Пример: Пациентка Г., 79 лет

Диагноз: Абсцесс ягодичной области.

Сопутствующие: Агрессивные гематомы С6, Th3, Th6, Th8, L4, S1. Дегенеративный стеноз позвоночного канала. Компрессионная радикулопатия.

ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3 ст. Сахарный диабет 2 типа. Хронический панкреатит.

Осложнение: Сепсис.

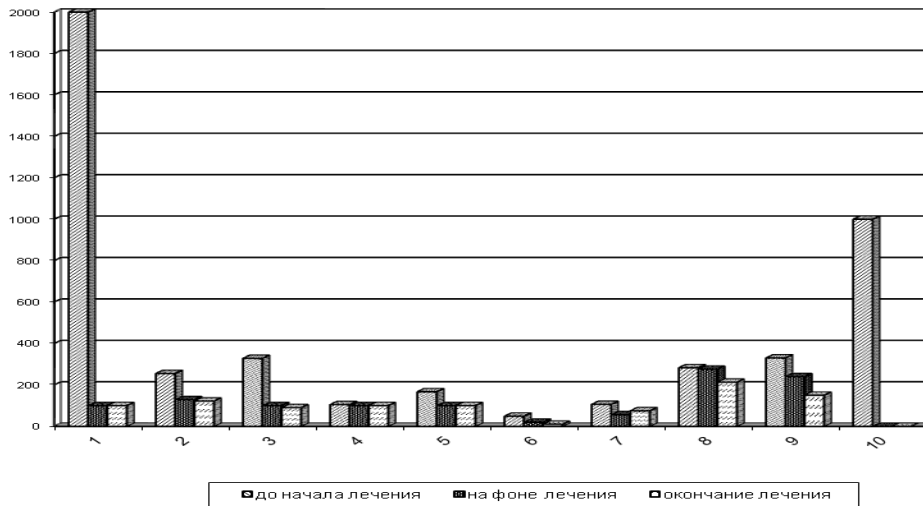
29.02.16г. поступила для оперативного лечения по поводу абсцесса ягодичной области. Проведено вскрытие, санация, дренирование абсцесса ягодичной области. После операции находилась в ОРИТ №2. Из содержимого абсцесса при высеве получен рост *S. aureus*. В связи с нарастающей лихорадкой проведено исследование крови на стерильность. При высеве крови получен рост *S. aureus*.

Диагноз: Сепсис, SOFA (9 баллов). Проводилась терапия кубистином (даптомицин). С 04.03.16 г. уровень прокальцитонина более 10. С 13.03.16г. у пациентки отмечается нарастание дыхательной недостаточности в связи с развитием пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, продуцирующей металло-бета-лактамазу генотипа NDM. Из крови высеивается *K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазу NDM.

С 16.03.16г. к антибиотикотерапии меропенемом добавлен «Бонефос» 300мг/сутки, введение через инфузомат 24 часа. Отмечается снижение уровня прокальцитонина до 0,5, лейкоцитоза, креатинина, АСТ, АЛТ, СОЭ (рис. 4). Повторные посева крови на стерильность - отрицательные, при высеве из

нижних дыхательных путей отмечается снижение обсемененности. Лечение комбинацией меропенема с бонефосом проводилось с 16.03. по 25.03.16г.

С 29.03.16г. пациентка переведена в отделение клинической реабилитации. 04.04.16 г. выписана домой с улучшением.



- | | |
|------------------|-------------------|
| 1-прокальцитонин | 6-АЛТ |
| 2-лейкоциты | 7-лактат |
| 3-креатинин | 8-COЭ |
| 4-билирубин | 9-CD64 |
| 5-АСТ | 10-обсемененность |

Рис. 4. Динамика клиничко-лабораторных показателей пациентки Г., 79 лет при проведении антибактериальной терапии в комбинации с препаратом «Бонефос» (в % к максимальному значению нормы, которая принята за 100 %)

На рис. 5-7 представлена динамика уровня экспрессии CD64 на нейтрофилах у пациентки Г. в различные периоды течения 2-ой волны сепсиса, вызванного *K.pneumoniae*, продуцирующей металло-бета-лактамазы. Данный показатель может быть применен для диагностики и оценки эффективности проводимой антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими МБЛ.

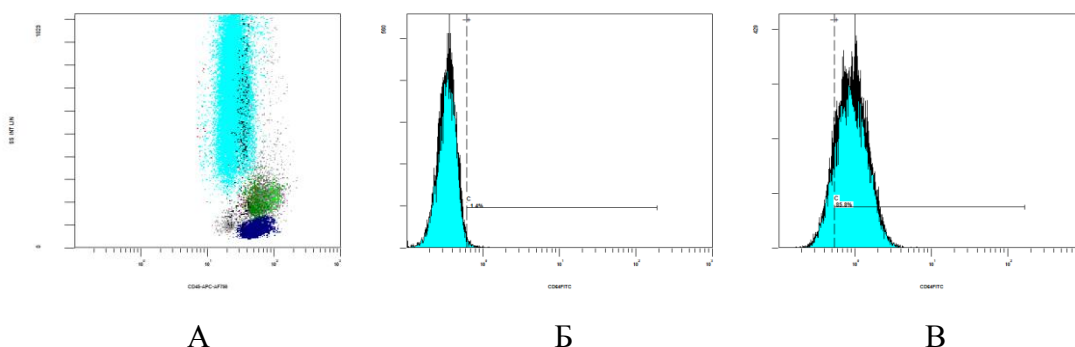


Рис. 5. Определение CD64 на нейтрофилах периферической крови пациентки Г. при развитии второй волны сепсиса, вызванного *K.pneumoniae*, продуцирующей металло-бета-лактамазу генотип NDM

А. Распределение лейкоцитов по экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 и бокового светорассеяния.

Б. Изотипический контроль для оценки неспецифического связывания анти-CD64 антител с мембранными структурами на зрелых нейтрофилах.

В. Относительное количество CD64+ нейтрофилов (85,5%, плотность экспрессии 3,3).

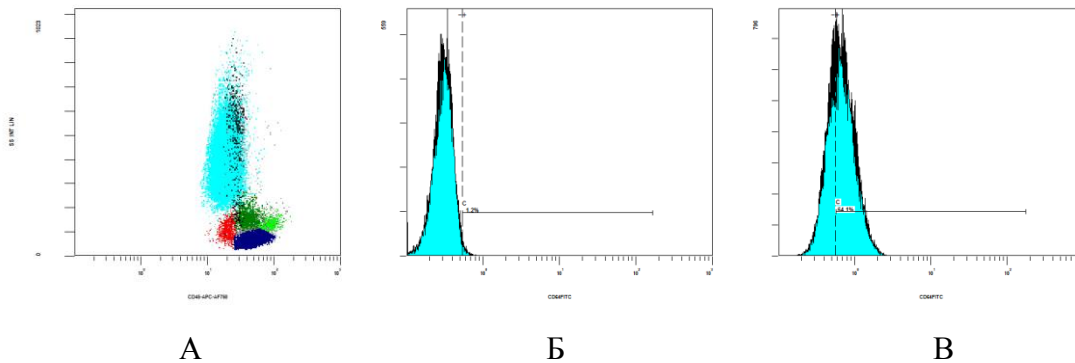


Рис. 6. Определение CD64 на нейтрофилах периферической крови пациентки Г. на 3-й день лечения комбинацией меропенема с «Бонефосом» при развитии второй волны сепсиса, вызванного *K.pneumoniae*, продуцирующей металло-бета-лактамазу генотип NDM

А. Распределение клеток гранулоцитарного ростка по экспрессии линейного антигена CD16 и бокового светорассеяния.

Б. Изотипический контроль для оценки неспецифического связывания анти-CD64 антител с мембранными структурами на зрелых нейтрофилах.

В. Относительное количество CD64+ нейтрофилов (64,1%, плотность экспрессии 2,4).

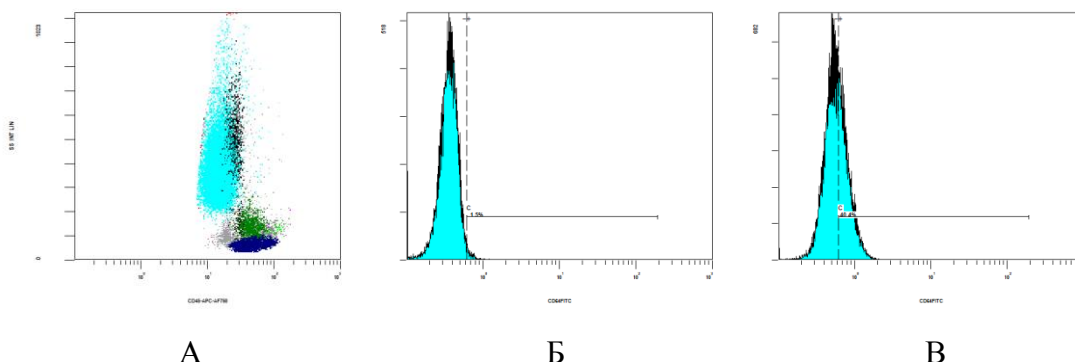


Рис.7. Определение CD64 на нейтрофилах периферической крови пациентки Г. после применения лечения комбинацией меропенема с «Бонефосом» при развитии второй волны сепсиса, вызванного *K.pneumoniae*, продуцирующей металло-бета-лактамазу генотип NDM

А. Распределение клеток гранулоцитарного ростка по экспрессии линейного антигена CD16 и бокового светорассеяния.

Б. Изотипический контроль для оценки неспецифического связывания анти-CD64 антител с мембранными структурами на зрелых нейтрофилах.

В. Относительное количество CD64+ нейтрофилов (40,4%, плотность экспрессии 1,5).

Вывод: успех проведенной терапии во многом связан с ранним применением предложенной антимикробной композиции - сразу после выявления этиологического фактора – *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей металло-бета-лактамазу NDM, что подтверждается клинико-лабораторными исследованиями.

Для оценки эффективности системной и местной антибактериальной терапии по разработанной нами схеме целесообразно проводить контроль с использованием объективных показателей клинической лабораторной диагностики: гематологических, биохимических, иммунологических и микробиологических показателей – определение количества лейкоцитов, СОЭ, АСТ, АЛТ, креатинина, прямого билирубина, прокальцитонина, лактата, уровень экспрессии CD64 на нейтрофилах, обсемененности очагов инфекции (посев раневого отделяемого, отделяемого нижних дыхательных путей, мочи), а также наличие бактериемии не ранее чем через 48 часов и не позднее 72 часов от начала лечения.

7. СХЕМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ

Таблица 4

Локализация инфекционного процесса	Антимикробные препараты (доза и кратность)	Бисфосфонаты	Антисептик	Способ применения
Инфекция кожи и мягких тканей (ожоги, пролежни, инфицированные раны, трофические язвы)	Раствор для местного применения: 500мг антибиотика (имипенема/циластатина или меропенема) + 300мг клодроновой (этидроновой) кислоты + 200 мл 0,1% пронтосана + 300 мл 0,9% физиологического раствора <i>Примечание: антибиотик предварительно развести в 10 мл раствора для инъекций</i>			Для наружного применения, для обработки раневой поверхности
Остеомиелит	Карбапенемы 1г каждые 8 часов	300 мг клодроновой кислоты (Бонефос) развести в 500 мл 0,9% физиологического раствора Продленная инфузия до 4-х часов	<i>Примечание: при открытой раневой поверхности рекомендуется местно использовать раствор для местного применения с антисептиком</i>	Для внутривенного введения
Сепсис	Карбапенемы 2г каждые 8 часов	300 мг клодроновой кислоты (Бонефос) развести в 500 мл 0,9% физиологического раствора Продленная инфузия до 24-х часов через инфузомат		Для внутривенного введения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинации карбапенемов с бисфосфонатами (клодроновой и этидроновой кислотами), разрешенными в клинической практике, позволяет преодолевать резистентность возбудителей НИ и сокращать сроки лечения тяжелых инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательными бактериями, продуцирующими МБЛ.

Разработанные методические подходы позволяют осуществлять поиск и оценку перспективных ингибиторов МБЛ и других антимикробных препаратов для повышения эффективности терапии карбапенемами в отношении полирезистентных грамотрицательных бактерий, продуцирующих МБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеевец В.А. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп / Агеевец В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С., Батыршин И.М., Попенко Л.Н., Шляпников С.А., Ильина Е.Н., Сидоренко С.В. // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 10-13.
2. Афиногенова А.Г. Влияние бисгуанидинов и бисфосфонатов на факторы антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий / Афиногенова А.Г., Мадай Д.Ю., Афиногенов Г.Е., Лебедева И.К., Петрова Т.М. // Инфекции в хирургии. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 15-18.
3. Афиногенова А.Г. «Метод шахматной доски» как тест для оценки снижения уровня резистентности грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам в присутствии бисфосфоната / Афиногенова А.Г., Ворошилова Т.М., Афиногенов Г.Е., Родионов Г.Г. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 24-32.
4. Белобородов В.Б. Дезэскалационная антибактериальная терапия – концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций / Белобородов В.Б. // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 5. – С. 3-7.
5. Ворошилова Т.М. Разработка способа лечения пациентов с ожогами, инфицированными полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами / Ворошилова Т.М., Родионов Г.Г., Филиппова Ю.Н., Афиногенова А.Г. // Ж. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 1. – С. 71-77.
6. Гельфанд Б.Р. Эпидемиологический мониторинг нозокомиальных инфекций / Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А., Гельфанд Е.Б., Попов Т.В., Проценко Д.Н., Чурадзе Б.Т. // Инфекции в хирургии. – 2013. – № 1. – С. 5-10.
7. Полушин Ю.С. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь / Полушин Ю.С., Гаврилин С.В. // Военно-полевая хирургия: Национальное рук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 151-173.

8. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство / Под редакцией Савельева В.С., Гельфанда Б.Р.. 2-е изд., доп. И перер. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011. – С. 352.

9. Шагинян И.А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности / Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 271-285.

10. Шляпников С.А. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний / Шляпников С.А., Насер Н.Р., Федорова В.В., Попенко Л.Н. // Инфекции в хирургии. – 2013. – № 1. – С. 21-25.

11. E.J. Baron, M.P. Weinstein, W.M. Dunne, Jr., P. Yagupsky, D.F. Welch, and D.M. Wilson. Cumitech 1C, Blood Cultures IV. Coordinating ed., E.J. Baron. – ASM Press, Washington, D.C. 2005.

12. Baue A., Faist E., Fry D. Multiple Organ Failure: Pathophysiology, Prevention and Therapy // Springer. – 200. – P. 712

13. Biedenbach D. Dissemination of NDM metallo-β-lactamase genes among clinical isolates of *Enterobacteriaceae* collected during the smart global surveillance study from 2008 to 2012 / Biedenbach D., Bouchillon S., Hackel M., Hoban D., Kazmierczak K., Hawser S., Badal R. // Antimicrobial Agents Chemotherapy. – 2015. – v. 59. – no.2. – P. 826-830.

14. Canton R. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe / Canton R., Akova M., Carmeli Y., Glupczynski C.G., Gniadkowski M. et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – v.18. – P. 413-431.

15. Dutton R. Damage control anesthesia / Dutton R. // Int. Trauma Care. – 2005. – v.10. – no.1. – P. 197–201.

16. El-Halfawy O.M. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity / El-Halfawy O.M., Valvano M.A. // Clinical Microbiology Review. – 2015. – v.28. – no.1. – P. 191-207.

17. Icardi M., Erickson Y., Kilborn S., Stewart B., Grief B., Scharnweber G. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol.47. – P. 3914-3919.