

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.210>**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Обзор

Иванов Ф.В.^{1,*}, Гумилевский Б.Ю.²¹ORCID : 0009-0006-5923-2123;²ORCID : 0000-0001-8755-2219;^{1,2} Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (felache3[at]yandex.ru)

Аннотация

Внутренняя среда медицинской организации играет значительную роль в возникновении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, которые представляют собой широко распространенные и серьезные по степени тяжести осложнения хирургических заболеваний. Микробиологический мониторинг инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи является важной составляющей общественного здоровья и организации здравоохранения. В обзорной статье проанализированы свойства актуальных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (группа патогенов ESKAPE), их распространенность, клинические проявления, а также меры по предотвращению и эпидемиологическому контролю. Обзор литературы также включает в себя анализ современных тенденций в области микробиологического мониторинга и возможности его применения для снижения риска инфицирования при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, эпидемиологический надзор, микробиологический мониторинг, антибиотикорезистентность.

MICROBIOLOGICAL MONITORING OF HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS

Review article

Ivanov F.V.^{1,*}, Gumilevskii B.Y.²¹ORCID : 0009-0006-5923-2123;²ORCID : 0000-0001-8755-2219;^{1,2} Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (felache3[at]yandex.ru)

Abstract

The internal environment of a healthcare organization plays a significant role in the occurrence of healthcare-associated infections, which are widespread and serious complications of surgical diseases. Microbiological monitoring of healthcare-associated infections is an important component of public health and healthcare organization. This review article analyses the properties of current pathogens of healthcare-associated infections (ESKAPE group of pathogens), their prevalence, clinical manifestations, and measures for prevention and epidemiological control. The literature review also includes an analysis of current trends in microbiological monitoring and the possibility of its application to reduce the risk of infection in healthcare.

Keywords: healthcare-associated infections, epidemiological supervision, microbiological monitoring, antibiotic resistance.

Введение

Инфекции являются результатом инвазии в организм патогенных возбудителей и реакции на них и их токсины. Только незначительная часть из числа известных к настоящему времени микроорганизмов являются патогенными для человека. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются самым частым осложнением во всем мире, поскольку во время госпитализации ими заражаются 5–15% всех стационарных больных [1]. Они являются причиной избыточной заболеваемости и смертности, удлиняют сроки пребывания в стационаре, а также приводят к дополнительным расходам системы здравоохранения. Инфекционные осложнения часто встречаются в разных типах отделений, в том числе в детской хирургии, поскольку дети особенно подвержены инфекциям в силу ряда факторов, включая незрелую иммунную систему, наличие приобретенных или врожденных иммунодефицитов, последствия противоопухолевой терапии и т.д. [2]. Кроме того, на протяжении последних лет наблюдается глобальное увеличение устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что является одной из значимых угроз здоровью человека, особенно в медицинских учреждениях, где использование различных противомикробных препаратов широко распространено и жизненно необходимо. Высокая антибиотикорезистентность, свойственная многим современным возбудителям инфекций, препятствует компенсации тяжести состояния пациентов в ходе лечения [3], [4].

Основная часть

В Европе примерно 6,5% пациентов стационаров неотложной помощи страдают как минимум от одной ИСМП, такой как инфекция кровотока, инфекция в области хирургического вмешательства или нозокомиальная пневмония [5]. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется около 30 тыс. случаев

ИСМП, что составляет примерно 0,08 на 1000 пациентов [6]. Проблема ИСМП остается острой и сложной проблемой, требующей большого внимания и немедленного поиска путей ее решения не только в России, но и во всем мире.

ИСМП является любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое возникает у пациента в результате его поступления в медицинскую организацию или обращения в нее за медицинской помощью, либо работника медицинской организации вследствие его работы в такой организации вне зависимости от времени появления симптомов заболевания [6].

Всемирная организация здравоохранения признала *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* наиболее опасными патогенами, требующими поиска и применения новых антибиотиков. Эти возбудители именуется группой патогенов ESKAPE. В зависимости от необходимости в новых антибиотиках, их подразделяют на группы критического, высокого и среднего приоритета. Критические патогены включают устойчивые к карбапенемам *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, а также β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) или устойчивые к карбапенемам *K. pneumoniae* и *Enterobacter spp.* К высокоприоритетным патогенам относятся устойчивый к ванкомицину *E. faecium* (VRE) и устойчивый к метициллину-ванкомицину *S. aureus* (MRSA и VRSA) [7]. *Klebsiella spp.* является ключевым фактором распространения ИСМП в хирургическом стационаре, что имеет важное значение с эпидемиологической точки зрения. В настоящее время *K. pneumoniae* является одной из наиболее частых возбудителей ИСМП [8].

Внутрибольничные (госпитальные, нозокомиальные) инфекции это инфекционные заболевания различной этиологии, возникающие у пациента или медицинского сотрудника в связи с пребыванием в медицинской организации. Они могут встречаться в различных сферах оказания медицинской помощи, например в больницах, учреждениях длительного ухода, амбулаторных учреждениях, а также могут возникать после выписки пациента. К внутрибольничным инфекциям также относятся профессиональные инфекции, которые могут поражать персонал. Активная передача патогенных микроорганизмов в больничных условиях оказывает значительное влияние на возникновение внебольничных инфекций. Больницы становятся экологическими резервуарами для множества микробов, включая штаммы метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE), *C. difficile*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, и различных вирусов [9], [10]. Госпитальная контаминация связана с передачей внутрибольничных инфекций, поскольку риск заражения конкретной инфекцией значительно возрастает, если пациент попадает в палату, где ранее находился пациент, инфицированный тем же микробом. Это связано с тем, что стойкие микроорганизмы способны длительное время сохраняться на поверхностях, с которых они могут легко передаваться другим пациентам или распространяться в других помещениях среди незатронутых пациентов через горизонтальную передачу от бессимптомных носителей, таких как медицинский персонал или посетители больниц [11].

Микробиологический мониторинг это неотъемлемая составляющая системы эпидемиологической безопасности в каждой медицинской организации, элемент в обеспечении эпидемиологического наблюдения за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Это комплексное и динамическое наблюдение за патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, выделенными от пациентов, персонала и с объектов больничной среды, их свойствами и особенностями циркуляции. Главная цель проведения микробиологического мониторинга заключается в оценке факторов, вызывающих возникновение инфекционно-соматических заболеваний. Внедрение системы мониторинга и анализа циркуляции госпитальных штаммов и их устойчивости к антибиотикам помогает своевременно и всесторонне анализировать тенденции распространения микроорганизмов группы ESKAPE. Мониторинг подтверждает или опровергает участие конкретных штаммов в развитии инфекции и устанавливает связь между случаями заражения и последующими эпидемиями. Это позволяет прогнозировать эпидемиологическую ситуацию и обеспечивает регулярное обновление данных о штаммах, находящихся под надзором. Кроме того, мониторинг включает программы по проверке устойчивости этих штаммов к дезинфицирующим средствам [12]. Чтобы свести к минимуму передачу бактерий ESKAPE с широкой лекарственной устойчивостью, необходимо проводить тщательный и методичный микробиологический мониторинг инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи во всех, в том числе ведомственных медицинских организациях [13].

Реализация на практике микробиологического мониторинга позволит соблюсти фундаментальные принципы антибактериальной терапии: использование препарата, эффективного против выявленного возбудителя; создание адекватного доступа антибиотика к микробному очагу; отсутствие побочного токсического эффекта препарата; усиление защитных сил организма для достижения максимального антибактериального эффекта [13]. Между тем, регулярные микробиологические исследования в крупных многопрофильных стационарах подтверждают сохраняющуюся напряженность внутрибольничной обстановки по проблеме антибактериальной резистентности. Так, патогенные штаммы *E. faecium* часто обладают множественной устойчивостью к антибиотикам (полусинтетическим пенициллинам (ампициллин), фторхинолонам II поколения (ципрофлоксацин), фторхинолонам III поколения (левофлоксацин), гликопептидам (ванкомицин)), что затрудняет лечение инфекций, вызванных этим микроорганизмом. *E. faecium* проявляет чувствительность только к тигециклину. *S. aureus* – патогенная грамположительная кокковая бактерия, которая может вызывать широкий спектр инфекций, начиная от легких кожных инфекций до серьезных системных заболеваний. Она проявляет устойчивость к бензилпенициллину, но чувствительность к цiproфлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, левофлоксацину и оксациллину, которые относятся к различным классам антибиотиков. *K. pneumoniae* – грамотрицательная бактерия, которая часто вызывает инфекции мочеполовых путей и респираторного тракта. Отмечена устойчивость к нескольким классам антибиотиков, включая цiproфлоксацин, фторхинолон II поколения, а также цефотаксим и цефтазидим, цефалоспорины III поколения. Кроме того, устойчивость наблюдалась также к цефепиму, цефалоспорино IV поколения, и эртапенему, антибиотику карбапенема; чувствительность к полипептидам (колистин) и аминогликозидам II поколения (амикацин). *A. baumannii* – грамотрицательная бактерия сапрофитного типа. Устойчивость к аминогликозидам II поколения (амикацин),

фторхинолонам II поколения (ципрофлоксацин), карбапенемам (меропенем), аминогликозидам II поколения (гентамицин); чувствительность только к полипептидам (колистин). *P. aeruginosa* преимущественно вызывает внутрибольничные инфекции, в частности, пневмонию и воспалительные состояния, поражающие мочеполовую систему, гнойные хирургические инфекции. Резистентна к фторхинолонам III поколения (левофлоксацин), цефалоспорином IV поколения (цефепим), монобактамам (азтреонам); чувствительна к полипептидам (колистин), аминогликозидам II поколения (амикацин), цефалоспорином III поколения (цефтазидим). В заключение следует отметить, что *E. coli* проявляет устойчивость к левофлоксацину, азтреонаму и цефтазидиму, оставаясь при этом высокочувствительной к колистину, меропенему, имипенему и гентамицину [7].

Класс микроорганизмов ESKAPE относится к наиболее распространенным бактериям при инфекциях кожи и мягких тканей [14]. Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные бактериями ESKAPE, по-прежнему сложно лечить, несмотря на доступность различных противомикробных препаратов, таких как производные серебра, мупироцин, фузидовая кислота, мафенид, гентамицин, бацитрацин, неомицин и полимиксин В. Эта трудность возникает из-за способности патогенов ESKAPE развивать множественную лекарственную устойчивость, обширную лекарственную устойчивость и панрезистентность [15].

Грамотрицательные микроорганизмы, в частности возбудители ESKAPE, играют значительную роль в возникновении сепсиса. Структурный компонент их оболочки, известный как липополисахарид, действует как пусковой механизм, вызывая сепсис. Присутствие циркулирующих липополисахаридов приводит к возникновению тяжелых и широко распространенных воспалительных процессов [12]. В последние годы наблюдается рост распространенности сепсиса, вызванного отдельными бактериями, такими как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* и *E. cloacae*. В частности, *P. aeruginosa* стала преобладающим возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний в хирургических стационарах и отделениях интенсивной терапии. До 20% всех госпитальных инфекций могут быть вызваны *P. aeruginosa* [16]. У хирургических пациентов может возникнуть сепсис, вызванный грамположительными анаэробами, включая *B. fragilis* и другие бактероиды, а также риккетсиями, некоторыми вирусами (такими как вирус простого герпеса и цитомегаловирус) и недрожжевыми грибами, такими как *P. carinii*. Кроме того, *S. maltophilia* и неферментирующие грамотрицательные бациллы чаще ассоциируются с тяжелыми респираторными инфекциями, сепсисом и внутрибольничными менингитами [17].

E. faecium, принадлежащий к роду *Enterococcus* группы ESKAPE, был обнаружен при инфекциях хирургических участков и инфекциях диабетической стопы [18]. Обнаружено, что *E. faecium* был преобладающим видом *Enterococcus* в травматических кожных ранах, а *E. faecalis* был следующим по распространенности возбудителем [19]. В другом исследовании *E. faecium* оказался основным возбудителем инфекций кожи и мягких тканей, связанных с боевыми ранениями [20]. Кроме того, *E. faecium* участвовал в полимикробных инфекциях наряду с *E. coli* и *E. faecalis*. В свою очередь присутствие *E. faecium* в язвах диабетической стопы было ассоциировано с потерей конечностей [18].

S. aureus является крайне вирулентным микроорганизмом, который в большинстве случаев вызывает инфекции кожи и способен вызывать такие серьезные заболевания, как нозокомиальная пневмония, эндокардит и остеомиелит. С этим возбудителем обычно связано образование абсцесса. Различные штаммы могут продуцировать токсины, которые приводят к гастроэнтериту, синдрому ошпаренной кожи и синдрому токсического шока. Бактеремия, вызванная *S. aureus*, часто приводит к развитию метастатических очагов инфекции, которые могут возникнуть из любого зараженного участка. Стафилококковая инфекция в первую очередь проявляется в виде кожных инфекций, частыми проявлениями которой являются импетиго, целлюлит и абсцессы. Поверхностные инфекции могут проявляться в виде диффузных, покрытых коркой везикулярных пустул, тогда как более глубокие инфекции могут проявляться в виде фурункулов, карбункулов и абсцессов кожи. Кроме того, часто возникают тяжелые некротические инфекции кожи. Токсины, продуцируемые *S. aureus*, способны лизировать лейкоциты и обходить иммунную систему хозяина. Некоторые штаммы *S. aureus*, в частности MRSA, продуцируют лейкоцидин Пантона-Валентина (PVL) – цитолитический токсин, связанный с разрушением гранулоцитов. Наличие PVL может ассоциироваться с тяжелыми, глубокими инфекциями, вызванными *S. aureus*, у носителей с высокими маркерами воспаления, но относительной лейкопенией. Хотя данные *in vitro* по штаммам *S. aureus* с PVL свидетельствуют о преимуществе использования дополнительных антибиотиков, ингибирующих токсины, таких как рифампин, клиндамицин или линезолид, клинические результаты не отражают того же самого [21]. Пациенты с бактериемией *S. aureus* имеют различную клиническую картину: у одних она протекает бессимптомно с случайно выявленной первичной бактериемией, у других – с устойчивой инфекцией кровеносного русла, осложненной эмболическими явлениями. Механизм развития заболевания, вызванного *S. aureus*, изучен недостаточно хорошо и, как полагают, опосредован взаимосвязью между восприимчивостью хозяина и факторами вирулентности возбудителя [22].

K. pneumoniae является доминирующим возбудителем пиогенного абсцесса печени. *K. pneumoniae* может колонизировать кишечник и, проникая через слизистый барьер кишечника при патологических состояниях, попадать в печень через систему воротной вены и впоследствии вызывать абсцесс. Он часто имеет неблагоприятный прогноз, особенно среди больных с развившейся метастатической инфекцией, включая бактериемию, менингит, эндофтальмит и другие внепеченочные инфекции. Несвоевременная диагностика и лечение пациентов с пиогенным абсцессом печени с исходно стабильной гемодинамикой могут привести к быстрому развитию абдоминального сепсиса. Метаболические нарушения, включая жировую дистрофию печени, хроническую почечную недостаточность и печеночную дисфункцию, являются распространенными основными заболеваниями у пациентов с абдоминальным сепсисом. Кроме того, у больных с пиогенным абсцессом печени, осложненным абдоминальным сепсисом значительно выше риск метастатических осложнений, включая гнойные инфекции легких [23].

A. baumannii – оппортунистический патоген, склонный к локализации на таких участках, как кожа, конъюнктура, а также в полости рта, дыхательных путях, прямой кишке и мочеполовых путях. Инфекции, вызванные этим патогеном, могут поражать различные ткани. Вызывает инфекции дыхательных путей, такие как синусит, трахеобронхит и

пневмония. Приводит к инфекциям кровотока, таким как сепсис и эндокардит, а также к инфекциям мочевыводящих путей, ран и хирургических участков. Провоцирует инфекции кожи и мягких тканей, такие как некротический фасциит. Может вызвать инфекции нервной системы, такие как менингит и абсцесс головного мозга. Инфекции внутрибрюшной полости, такие как абсцессы и перитонит, а также инфекции опорно-двигательного аппарата, включая остеомиелит и артрит, также могут быть вызваны *A. baumannii*. Причины, из-за которых происходят инфекции кровотока, вызванные *A. baumannii*, варьируются от неустойчивой бактериемии до крайне серьезного заболевания с высокой смертностью. После 15-го дня лечения в стационаре в 73% случаев возникает внутрибольничный сепсис, вызванный *A. baumannii*. Примерно у 30% пациентов с сепсисом, ассоциированным *A. baumannii* развивается септический шок. Бактериemia часто осложняет инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *A. baumannii* [24].

Трофические язвы нижних конечностей могут поддерживаться присутствием *P. aeruginosa*. Почти в половине случаев, *P. aeruginosa* обнаруживается в патогенетически значимых концентрациях на поверхности хронических трофических язв, и часто это сочетается с другими патогенами (практически всегда – с *S. aureus*) [25]. *P. aeruginosa* является третьей по частоте причиной грамтрицательных инфекций кровотока с летальностью до 30% в течение 30 дней, что превосходит аналогичный показатель для *S. aureus* и других грамтрицательных бактерий, вызывающих сепсис [26]. Сепсис, вызванный *P. aeruginosa*, чаще всего возникает при нозокомиальных инфекциях у пациентов с иммунодефицитом, больных в критическом состоянии, пациентов с ожогами, муковисцидозом, катетер-ассоциированными инфекциями мочевыводящих путей, инфекциями хирургического вмешательства или внутрибрюшными инфекциями [27]. Пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, ассоциируется с наиболее высоким риском развития сепсиса, тяжелого течения заболевания и смертности [28]. Хотя некоторые дерматологические проявления, такие, как гангренозная эктима, диффузные макулопапулезные поражения, скопления пузырьков или пустул способных прогрессировать до некроза, могут свидетельствовать о псевдомонадном сепсисе, клинически он неотличим от сепсиса, вызванного другими патогенами [29]. Наличие инфекции проявляется появлением фолликулита, а также пятнисто-папулезных и/или пустулезных высыпаний. Характерная форма этой инфекции известна как «синдром горячих конечностей», который поражает преимущественно конечности рук и ног. Ногти и близлежащие ткани при синегнойной инфекции могут быть окрашены в темно-зеленый цвет, что называется «синдромом зеленого ногтя» [30].

E. coli является распространенной причиной широкого спектра инфекций – от неосложненной инфекции мочевыводящих путей до сепсиса и септического шока. Исследования показали рост частоты раннего сепсиса, вызванного *E. coli*, во всех возрастных группах, причем в последние 10 лет он преобладает над стрептококками группы В. Кроме того, во всех возрастных группах в равной степени увеличилось количество резистентных штаммов *E. coli*, причем с высоким уровнем устойчивости к антибиотикам первого ряда (ампициллину и гентамицину) [31]. *E. coli* является одним из наиболее частых изолятов у пациентов с сепсисом. Однако в большинстве случаев сепсис, вызванный *E. coli*, возникает при инфекции мочевыводящих путей и холангите.

Эпидемиология сепсиса изменилась за последние десятилетия. В ряде работ было выявлено значительное изменение соотношения инфекций кровотока, вызываемых грамтрицательными и грамположительными бактериями. Если в 1960-х и начале 1970-х годов преобладали грамтрицательные бактерии, то за последние 40–50 лет частота грамположительных бактериемий заметно возросла. Наиболее частыми бактериальными патогенами, выделяемыми из крови пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, являются кишечная палочка и стафилококки. В настоящее время грамположительные бактерии являются очень частой причиной тяжелого сепсиса и септического шока, а в некоторых учреждениях стафилококки превзошли *E. coli* [32].

Постоянное использование антибиотиков привело к появлению бактерий с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, которые делают неэффективными даже самые эффективные препараты. Важной терапевтической проблемой стало появление грамтрицательных бактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и карбапенемазы. Разработка новых терапевтических средств для лечения лекарственно-устойчивых инфекций, особенно вызванных патогенами группы ESKAPE, является насущной необходимостью. Известны такие альтернативные методы лечения, как использование антибиотиков в комбинации или с адьювантами, бактериофагами, антимикробными пептидами, наночастицами и фотодинамической световой терапией. Необходим комбинаторный подход, при котором два или более препаратов используются в комбинации для преодоления их индивидуальных ограничений, что требует дополнительных исследований перед внедрением их в клиническую практику. Эти достижения позволят найти альтернативное решение или продлить срок действия существующих антимикробных препаратов [15].

В больницах существует ряд мер по оптимизации использования противомикробных препаратов с целью борьбы с устойчивостью к антибиотикам и лечения внутрибольничных инфекций. Эта стратегия, известная на международном уровне как «Управление антибиотикотерапией» и как «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии» (СКАТ) в России, реализуется с 2017 года. В программе СКАТ активно участвуют более 60 больниц из различных регионов России, в том числе в Москве. Реализация программы способствовала накоплению опыта, как в отдельных медицинских учреждениях, так и на региональном уровне [13], [16]. Программа направлена на достижение нескольких целей:

- 1) предотвращение распространения устойчивых к антибиотикам возбудителей, вызывающих внутрибольничные инфекции;
- 2) рациональное использование противомикробных препаратов в лечебных и профилактических целях, в целях повышения эффективности эмпирической антибиотикотерапии;
- 3) снижение расходов медицинских учреждений на противомикробные средства, госпитализацию пациентов и лечение внутрибольничных осложнений [13], [16].

Заключение

Одной из важных проблем современной медицины является неуклонный рост числа инфекционных заболеваний, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, и снижение эффективности антимикробных препаратов. Внутрибольничные инфекции, вызываемые полирезистентными бактериями, признаны глобальной проблемой, существующей во всех странах. Результаты исследований, проведенных в России, показали, что в этиологической структуре госпитальных инфекций к ведущим возбудителям относятся *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. faecalis* и *E. faecium*. Располагая данными о преобладающих микроорганизмах в отдельных группах пациентов и стационарах определенного профиля, лечащий врач, клинический фармаколог может сделать предположение о наиболее вероятном возбудителе заболевания и необходимости выбора препарата при эмпирическом назначении антибактериальной терапии в соответствии с предполагаемой чувствительностью этого возбудителя.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Суборова Т.Н. Изучение динамики выделения грамотрицательных бактерий у пациентов многопрофильного стационара / Т.Н. Суборова, С.А. Свистунов, А.А. Кузин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2018. — № 1. — С. 195-196.
2. Lake J.G. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011—2014 / J.G. Lake, L.M. Weiner, A.M. Milstone [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2018. — № 39. — P. 1-11. — DOI: 10.1017/ice.2017.236.
3. Caini S. Hospital-acquired Infections due to Multidrug-resistant Organisms in Hungary. 2005-2010 / S. Caini, A. Hajdu, A. Kurcz [et al.] // Eurosurveillance. — 2013. — № 18. — P. 20352.
4. Cornejo-Juarez P. The Impact of Hospital-acquired Infections with Multidrug-resistant Bacteria in an Oncology Intensive Care Unit / P. Cornejo-Juarez, D. Vilar-Compte, C. Perez-Jimenez [et al.] // Int. J. Infect. Dis. — 2015. — № 31. — P. 31-34. — DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.022.
5. Suetens C. Prevalence of Healthcare-associated Infections, Estimated Incidence and Composite Antimicrobial Resistance Index in Acute Care Hospitals and Long-term Care Facilities: Results from Two European Point Prevalence Surveys, 2016 to 2017 / C. Suetens, K. Latour, T. Karki [et al.] // Euro Surveill. — 2018. — № 23. — P. 1800516. — DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516.
6. Свистунов С.А. Особенности и направления профилактики инфекций на этапе оказания специализированной медицинской помощи / С.А. Свистунов, А.А. Кузин, Т.Н. Суборова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2019. — № 3(67). — С. 174-177.
7. Гумилевский Б.Ю. Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи в хирургическом стационаре / Б.Ю. Гумилевский, Б.Н. Котив, Ф.В. Иванов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2022. — № 16(4). — С. 19—23. — DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3.
8. Котив Б.Н. Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре / Б.Н. Котив, Б.Ю. Гумилевский, Е.Н. Колосовская [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2020. — № 1(69). — С. 7-11.
9. Dancer S.J. Importance of the Environment in Meticillin-resistant Staphylococcus Aureus Acquisition: The case for hospital cleaning / S.J. Dancer // Lancet Infect. Dis. — 2008. — № 8. — P. 101-113. — DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70241-4.
10. Martinez J.A. Role of Environmental Contamination as a Risk Factor for Acquisition of Vancomycin-resistant Enterococci in Patients Treated in a Medical Intensive Care Unit / J.A. Martinez, R. Ruthazer, K. Hansjosten [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2003. — № 163. — P. 1905-1912. — DOI: 10.1001/archinte.163.16.1905.
11. Riggs M.M. Asymptomatic Carriers Are a Potential Source for Transmission of Epidemic and Nonepidemic Clostridium Difficile Strains among Long-term Care Facility Residents / M.M. Riggs, A.K. Sethi, T.F. Zabarsky [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — № 45. — P. 992-998. — DOI: 10.1086/521854.
12. Гумилевский Б.Ю. Обоснование формы и необходимости создания и ведения регистра сепсиса / Б.Ю. Гумилевский, Ф.В. Иванов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2020. — № 2(70). — С. 217-221.
13. Котив Б.Н. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации (методические рекомендации) / Б.Н. Котив, Б.Ю. Гумилевский, Ф.В. Иванов [и др.] — Санкт-Петербург: ВМедА, 2023. — 56 с.
14. Heitkamp R.A. Association of Enterococcus spp. with Severe Combat Extremity Injury, Intensive Care, and Polymicrobial Wound Infection / R.A. Heitkamp, P. Li, K. Mende [et al.] // Surg Infect. — 2018. — № 19. — P. 95-103. — DOI: 10.1089/sur.2017.157.
15. Mulani M.S. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. Front / M.S. Mulani, E.E. Kamble, S.N. Kumkar [et al.] // Microbiol. — 2019. — № 10. — P. 539. — DOI:10.3389/fmicb.2019.00539.

16. Яковлев С.В. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / С.В. Яковлев. — М.: Перо, 2018. — 156 с.
17. Steinmetz T. Association of Vancomycin Serum Concentrations with Efficacy in Patients with MRSA Infections: a systematic review and meta-analysis / T. Steinmetz, N. Eliakim-Raz, E. Goldberg [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* — 2015. — № 21(7). — P. 665-673. — DOI: 10.1016/j.cmi.2015.04.003.
18. Hinojosa C.A. Impact of the Bacteriology of Diabetic Foot Ulcers in Limb Loss / C.A. Hinojosa, E. Boyer-Duck, J.E. Anaya-Ayala [et al.] // *Wound Repair Regen.* — 2016. — № 24. — P. 923-927. — DOI: 10.1111/wrr.12462.
19. Rajkumari N. Soft Tissue and Wound Infections Due to Enterococcus spp. Among Hospitalized Trauma Patients in a Developing Country / N. Rajkumari, P. Mathur, M.C. Misra // *J. Glob. Infect. Dis.* — 2014. — № 6. — P. 189-193. — DOI: 10.4103/0974-777X.145253.
20. Weintrob A.C. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan / A.C. Weintrob, C.K. Murray, J. Xu [et al.] // *Surg. Infect.* — 2018. — № 19. — P. 286-297. — DOI: 10.1089/sur.2017.240.
21. Dumitrescu O. Effect of Antibiotics, Alone and in Combination, on Panton-Valentine Leukocidin Production by a Staphylococcus Aureus Reference Strain / O. Dumitrescu, C. Badiou, M. Bes [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* — 2008. — № 14(4). — P. 384-388. — DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01947.x.
22. Lam J.C. The Golden Grapes of Wrath — Staphylococcus aureus Bacteremia: A Clinical Review / J.C. Lam, W. Stokes // *Am J Med.* — 2023. — № 136(1). — P. 19-26. — DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.09.017.
23. Li S. Clinical Features and Development of Sepsis in Klebsiella Pneumoniae Infected Liver Abscess Patients: a retrospective analysis of 135 cases / S. Li, S. Yu, M. Peng [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2021. — Vol. 23. — № 21(1). — P. 597. — DOI: 10.1186/s12879-021-06325-y.
24. Сиволодский Е.П. Таксономическое и прикладное значение профилей утилизации белковых аминокислот бактерий *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis* / Е.П. Сиволодский, Е.В. Зуева // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* — 2018. — № 4(64). — С. 113-116.
25. Thomsen T.R. The Bacteriology of Chronic Venous Leg Ulcer Examined by Culture-independent Molecular Methods / T.R. Thomsen, M.S. Aasholm, V.B. Rudkjoberg [et al.] // *Wound Repair and Regeneration.* — 2010. — № 18(1). — P. 38-49. — DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00561.x.
26. Tschudin-Sutter S. Combination Therapy for Treatment of Pseudomonas Aeruginosa Bloodstream Infections / S. Tschudin-Sutter, N. Fosse, R. Frei [et al.] // *PLoS ONE.* — 2018. — № 13. — e0203295. — DOI: 10.1371/journal.pone.0203295.
27. Nakamura A. Meropenem as Predictive Risk Factor for Isolation of Multidrug-resistant Pseudomonas Aeruginosa / A. Nakamura, K. Miyake, S. Misawa [et al.] // *J. Hosp. Infect.* — 2013. — № 83. — P. 153-155. — DOI: 10.1016/j.jhin.2012.10.005.
28. Thaden J.T. Results from a 13-Year Prospective Cohort Study Show Increased Mortality Associated with Bloodstream Infections Caused by Pseudomonas aeruginosa Compared to Other Bacteria / J.T. Thaden, L.P. Park, S.A. Maskarinec [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2017. — № 61. — e02671-16. — DOI: 10.1128/AAC.02671-16.
29. Forkner C.E. Pseudomonas Septicemia: observations on twenty-three cases / C.E. Forkner, E. Frei, J.H. Edgcomb [et al.] // *Am. J. Med.* — 1958. — № 25. — P. 877-889. — DOI: 10.1016/0002-9343(58)90060-3.
30. Лазарева А.В. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология / А.В. Лазарева, И.В. Чеботарь, О.А. Крыжановская [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2015. — № 17(3). — С. 170-186.
31. Kumar A. Management of E. coli Sepsis / A. Kumar, A. Francesca, L. Maekawa et al. — 2020. — DOI: 10.5772/intechopen.93132.
32. Kaech C. Cytokines and Escherichia Coli Sepsis / C. Kaech, P.Y. Bochud, T. Calandra // *EcoSal Plus.* — 2006. — № 2(1). — DOI: 10.1128/ecosalplus.8.8.15.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Suborova T.N. Izuchenie dinamiki vydelenija gramotricatel'nyh bakterij u pacientov mnogoprofil'nogo stacionara [Studying the Dynamics of Gram-negative Bacteria Isolation in Patients of a Multidisciplinary Hospital] / T.N. Suborova, S.A. Svistunov, A.A. Kuzin [et al.] // *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2018. — № 1. — P. 195-196. [in Russian]
2. Lake J.G. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011—2014 / J.G. Lake, L.M. Weiner, A.M. Milstone [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 2018. — № 39. — P. 1-11. — DOI: 10.1017/ice.2017.236.
3. Caini S. Hospital-acquired Infections due to Multidrug-resistant Organisms in Hungary, 2005-2010 / S. Caini, A. Hajdu, A. Kurcz [et al.] // *Eurosurveillance.* — 2013. — № 18. — P. 20352.
4. Cornejo-Juarez P. The Impact of Hospital-acquired Infections with Multidrug-resistant Bacteria in an Oncology Intensive Care Unit / P. Cornejo-Juarez, D. Vilar-Compte, C. Perez-Jimenez [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* — 2015. — № 31. — P. 31-34. — DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.022.
5. Suetens C. Prevalence of Healthcare-associated Infections, Estimated Incidence and Composite Antimicrobial Resistance Index in Acute Care Hospitals and Long-term Care Facilities: Results from Two European Point Prevalence Surveys, 2016 to 2017 / C. Suetens, K. Latour, T. Karki [et al.] // *Euro Surveill.* — 2018. — № 23. — P. 1800516. — DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516.
6. Svistunov S.A. Osobennosti i napravlenija profilaktiki infekcij na jetape okazaniya specializirovannoj medicinskoj pomoshhi [Features and Directions of Infection Prevention at the Stage of Specialized Medical Care] / S.A. Svistunov, A.A.

Kuzin, T.N. Suborova [et al.] // Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2019. — № 3(67). — P. 174-177. [in Russian]

7. Gumilevskij B.Ju. Infekcija, svjazannaja s okazaniem medicinskoj pomoshhi v hirurgicheskom stacionare [Infection Associated with the Provision of Medical Care in a Surgical Hospital] / B.Ju. Gumilevskij, B.N. Kotiv, F.V. Ivanov [et al.] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie [Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition]. — 2022. — № 16(4). — P. 19—23. — DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-3. [in Russian]

8. Kotiv B.N. Harakteristika jetiologicheskoj struktury infekcii, svjazannoj s okazaniem medicinskoj pomoshhi v mnogoprofil'nom stacionare [Characteristics of the Etiological Structure of Infection Associated with the Provision of Medical Care in a Multidisciplinary Hospital] / B.N. Kotiv, B.Ju. Gumilevskij, E.N. Kolosovskaja [et al.] // Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2020. — № 1(69). — P. 7-11. [in Russian]

9. Dancer S.J. Importance of the Environment in Meticillin-resistant Staphylococcus Aureus Acquisition: The case for hospital cleaning / S.J. Dancer // Lancet Infect. Dis. — 2008. — № 8. — P. 101-113. — DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70241-4.

10. Martinez J.A. Role of Environmental Contamination as a Risk Factor for Acquisition of Vancomycin-resistant Enterococci in Patients Treated in a Medical Intensive Care Unit / J.A. Martinez, R. Ruthazer, K. Hansjosten [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2003. — № 163. — P. 1905-1912. — DOI: 10.1001/archinte.163.16.1905.

11. Riggs M.M. Asymptomatic Carriers Are a Potential Source for Transmission of Epidemic and Nonepidemic Clostridium Difficile Strains among Long-term Care Facility Residents / M.M. Riggs, A.K. Sethi, T.F. Zabarsky [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — № 45. — P. 992-998. — DOI: 10.1086/521854.

12. Gumilevskij B.Ju. Obosnovanie formy i neobходимosti sozdaniya i vedeniya registra sepsisa [Justification of the Form and Necessity of Creating and Maintaining a Sepsis Register] / B.Ju. Gumilevskij, F.V. Ivanov // Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2020. — № 2(70). — P. 217-221. [in Russian]

13. Kotiv B.N. Mikrobiologicheskij monitoring infekcii, svjazannoj s okazaniem medicinskoj pomoshhi v voenno-meditsinskih organizacijah Ministerstva oborony Rossijskoj Federacii (metodicheskie rekomendacii) [Microbiological Monitoring of Infection Associated with the Provision of Medical Care in Military Medical Organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation (methodological recommendations)] / B.N. Kotiv, B.Ju. Gumilevskij, F.V. Ivanov [et al.] — Saint Petersburg: VMedA, 2023. — 56 p. [in Russian]

14. Heitkamp R.A. Association of Enterococcus spp. with Severe Combat Extremity Injury, Intensive Care, and Polymicrobial Wound Infection / R.A. Heitkamp, P. Li, K. Mende [et al.] // Surg Infect. — 2018. — № 19. — P. 95-103. — DOI: 10.1089/sur.2017.157.

15. Mulani M.S. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. Front / M.S. Mulani, E.E. Kamble, S.N. Kumkar [et al.] // Microbiol. — 2019. — № 10. — P. 539. — DOI:10.3389/fmicb.2019.00539.

16. Jakovlev S.V. Programma SKAT (Strategija kontrolja antimikrobnaj terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [The SCAT (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) Programme in Inpatient Medical Care: Russian Clinical Recommendations] / S.V. Jakovlev. — M.: Pero, 2018. — 156 p. [in Russian]

17. Steinmetz T. Association of Vancomycin Serum Concentrations with Efficacy in Patients with MRSA Infections: a systematic review and meta-analysis / T. Steinmetz, N. Eliakim-Raz, E. Goldberg [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2015. — № 21(7). — P. 665-673. — DOI: 10.1016/j.cmi.2015.04.003.

18. Hinojosa C.A. Impact of the Bacteriology of Diabetic Foot Ulcers in Limb Loss / C.A. Hinojosa, E. Boyer-Duck, J.E. Anaya-Ayala [et al.] // Wound Repair Regen. — 2016. — № 24. — P. 923-927. — DOI: 10.1111/wrr.12462.

19. Rajkumari N. Soft Tissue and Wound Infections Due to Enterococcus spp. Among Hospitalized Trauma Patients in a Developing Country / N. Rajkumari, P. Mathur, M.C. Misra // J. Glob. Infect. Dis. — 2014. — № 6. — P. 189-193. — DOI: 10.4103/0974-777X.145253.

20. Weintrob A.C. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan / A.C. Weintrob, C.K. Murray, J. Xu [et al.] // Surg. Infect. — 2018. — № 19. — P. 286-297. — DOI: 10.1089/sur.2017.240.

21. Dumitrescu O. Effect of Antibiotics, Alone and in Combination, on Pantone-Valentine Leukocidin Production by a Staphylococcus Aureus Reference Strain / O. Dumitrescu, C. Badiou, M. Bes [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2008. — № 14(4). — P. 384-388. — DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01947.x.

22. Lam J.C. The Golden Grapes of Wrath — Staphylococcus aureus Bacteremia: A Clinical Review / J.C. Lam, W. Stokes // Am J Med. — 2023. — № 136(1). — P. 19-26. — DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.09.017.

23. Li S. Clinical Features and Development of Sepsis in Klebsiella Pneumoniae Infected Liver Abscess Patients: a retrospective analysis of 135 cases / S. Li, S. Yu, M. Peng [et al.] // BMC Infect Dis. — 2021. — Vol. 23. — № 21(1). — P. 597. — DOI: 10.1186/s12879-021-06325-y.

24. Sivolodskij E.P. Taksonomicheskoe i prikladnoe znachenie profilej utilizacii belkovykh aminokislot bakterij Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii, Acinetobacter nosocomialis [Taxonomic and Applied Significance of Utilization Profiles of Protein Amino Acids of Bacteria Acinetobacter Baumannii, Acinetobacter Pittii, Acinetobacter Nosocomialis] / E.P. Sivolodskij, E.V. Zueva // Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2018. — № 4(64). — P. 113-116. [in Russian]

25. Thomsen T.R. The Bacteriology of Chronic Venous Leg Ulcer Examined by Culture-independent Molecular Methods / T.R. Thomsen, M.S. Aasholm, V.B. Rudkjoberg [et al.] // Wound Repair and Regeneration. — 2010. — № 18(1). — P. 38-49. — DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00561.x.

26. Tschudin-Sutter S. Combination Therapy for Treatment of Pseudomonas Aeruginosa Bloodstream Infections / S. Tschudin-Sutter, N. Fosse, R. Frei [et al.] // PLoS ONE. — 2018. — № 13. — e0203295. — DOI: 10.1371/journal.pone.0203295.

27. Nakamura A. Meropenem as Predictive Risk Factor for Isolation of Multidrug-resistant *Pseudomonas Aeruginosa* / A. Nakamura, K. Miyake, S. Misawa [et al.] // *J. Hosp. Infect.* — 2013. — № 83. — P. 153-155. — DOI: 10.1016/j.jhin.2012.10.005.
28. Thaden J.T. Results from a 13-Year Prospective Cohort Study Show Increased Mortality Associated with Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Compared to Other Bacteria / J.T. Thaden, L.P. Park, S.A. Maskarinec [et al.] / *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2017. — № 61. — e02671-16. — DOI: 10.1128/AAC.02671-16.
29. Forkner C.E. *Pseudomonas* Septicemia: observations on twenty-three cases / C.E. Forkner, E. Frei, J.H. Edgcomb [et al.] // *Am. J. Med.* — 1958. — № 25. — P. 877-889. — DOI: 10.1016/0002-9343(58)90060-3.
30. Lazareva A.V. *Pseudomonas aeruginosa*: patogennost', patogenez i patologija [*Pseudomonas Aeruginosa*: Pathogenicity, Pathogenesis and Pathology] / A.V. Lazareva, I.V. Chebotar', O.A. Kryzhanovskaja [et al.] // *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. — 2015. — № 17(3). — P. 170-186. [in Russian]
31. Kumar A. Management of *E. coli* Sepsis / A. Kumar, A. Francesca, L. Maekawa et al. — 2020. — DOI: 10.5772/intechopen.93132.
32. Kaech C. Cytokines and *Escherichia Coli* Sepsis / C. Kaech, P.Y. Bochud, T. Calandra // *EcoSal Plus.* — 2006. — № 2(1). — DOI: 10.1128/ecosalplus.8.8.15.