

УДК 616-001.4-022.7-07:579.24

DOI: 10.14427/jipai.2020.4.34

Особенности микробного пейзажа ран пациентов на различных сроках существования

Ю.И. Ярец

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Features of the microbial landscape of wounds at different periods of existence

Y.I. Yarets

State Institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel, Belarus

Аннотация

Цель – проанализировать результаты микробиологического исследования раневого отделяемого у пациентов с ранами различных сроков давности.

Материал и методы. Проанализированы результаты микробиологического исследования 405 образцов раневого отделяемого острых ран (ОР, давность до 3-х недель, n=176) и хронических ран (ХР, давность более 3-х недель, n=229).

Результаты. Между ОР и ХР установлены различия в частоте получения отрицательных результатов посева (в ОР в 24,7% [18,6; 30,9] случаев), обнаружения монокультур (в ОР в 50,9% [45,3; 56,5] случаев) и ассоциаций (в ХР – 42,0% [35,4; 48,6]). Доминирующими в ОР и ХР были Грам(+) бактерии – 73,1% и 62,1% (*Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*, *Streptococcus gr. viridans*); Грам(-) бактерии (23,8% в ОР и 33,6% в ХР), представленные Enterobacterales, родами *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, в ХР характеризовались более широким видовым разнообразием. В ОР давностью до 1 суток обнаруживались только Грам(+) бактерии; смена качественного состава микрофлоры проявлялась начиная с 10-х суток существования ран в виде появления Enterobacterales, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Распространенность метициллин-резистентных штаммов *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков составляла 52% и 54% для ОР, 42% и 72% для ХР, соответственно. *E. faecalis* проявляли высокий уровень резистентности к аминогликозидам и фторхинолонам (>50% изолятов). Полная чувствительность у Грам(+) бактерий была к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду и тигециклину. Чувствительность *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к карбапенемам во всех случаях была высокой – 69% и 74%, к колистину – 100%. К аминогликозидам – амикацину, тобрамицину у *P. aeruginosa* чувствительность составляла 76% и 78%, у *A. baumannii* – 48% и 59%, соответственно. *K. pneumoniae* к карбапенемам проявляла полную чувствительность. Другие энтеробактерии характеризовались более низкой резистентностью, чем *K. pneumoniae*.

Summary

Aim: to analyze the results of microbiological diagnostics of wound swabs in patients with wounds of different duration.

Material and methods. The results of bacteriological swabs of 405 wound samples from acute wounds (AW, up to 3 weeks, n=176) and chronic wounds (CW, more than 3 weeks, n=229) were analyzed.

Results. Differences were found between the groups in the frequency of obtaining negative swabs (in AW – 24.7% [18.6; 30.9] cases), detection of monocultures (in AW – 50.9% [45.3; 56.5] cases) and microbial associations (in CW – 42.0% [35.4; 48.6]). Gram(+) bacteria – 73.1% and 62.1% (*Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*, *Streptococcus gr. viridans*) were dominant in wounds; Gram(-) bacteria (23.8% in AW and 33.6% in CW), represented by Enterobacterales, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*, in CW were characterized by a wider species diversity. Only Gram(+) bacteria were found in AW up to 1 day of the existence; a change in the qualitative composition of microflora was manifested starting from the 10th day of the existence of wounds in the form of the appearance of Enterobacterales, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. The prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci strains was 52% and 54% for AW, 42% and 72% for CW, respectively. *E. faecalis* showed a high level of resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones in all the wounds (>50% of isolates). Gram(+) bacteria were completely susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid, and tigecycline. The sensitivity of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* to carbapenems in all cases was high – 69% and 74%, to colistin – 100%. The sensitivity to aminoglycosides – amikacin, tobramycin in *P. aeruginosa* was 76% and 78%, in *A. baumannii* – 48% and 59%, respectively. *K. pneumoniae* showed complete sensitivity to carbapenems. Other Enterobacteriaceae were less resistant than *K. pneumoniae*.

Conclusion. The results of microbiological diagnostics of wound swabs made it possible to determine the qualitative structure of microflora and its differences depending on the duration of wound existence. The data obtained are the basis

Заключение. Результаты микробиологического исследования образцов раневого отделяемого позволили определить качественную структуру микрофлоры и ее различия в зависимости от давности существования ран. Полученные данные являются основой для дальнейшего исследования, позволяющего установить приоритетные патогены, которые нарушают процесс раневого заживления и являются причиной формирования хронических ран.

Ключевые слова

Острая рана, хроническая рана, структура микрофлоры, антибиотикорезистентность.

Введение

В настоящее время стандартное микробиологическое исследование совместно с методами клинической оценки раны является признанным клиницистами как простое, доступное и неинвазивное средство первичной диагностики инфекционного процесса в ране. Микробиологический посев позволяет выявить преобладающую флору в ране, идентифицировать ее чувствительность к антимикробным препаратам (АМП), обосновать антибактериальную терапию при развитии инфекции и оценить ее эффективность [1]. В свою очередь, микробиологическое исследование является неотъемлемой частью функционирования системы инфекционного контроля и представляет собой основную информационную составляющую при проведении мониторинга клинически значимых штаммов, циркулирующих в стационаре. Известно, что формирование микробного пейзажа в отделении обусловлено его специализацией, нозологическими формами заболевания у пациентов и т.п. Особое значение оценка спектра микробов и их чувствительности приобретает в стационарах хирургического профиля, учитывая актуальность гнойно-септических инфекций [2, 3].

Микробный фактор является одной из основных причин задержки раневого заживления. Инфекция превращает острую рану в хроническую, для которой характерен вялотекущий воспалительный процесс с нечеткой клинической картиной [4, 5]. Поэтому контроль бактериальной нагрузки в ране на определенном уровне, не приводящем к повреждающей активации иммунной системы, является важнейшим фактором профилактики прогрессирования инфекции. Согласно современным мировым рекомендациям результаты микробиологического посева являются информативными при определении ведущего патогена, нарушающего процесс репарации, а

for further research, allowing to establish priority pathogens that disrupt the process of wound healing and are the cause of the formation of chronic wounds.

Keywords

Acute wound, chronic wound, microflora structure, antibiotic resistance.

также должны приниматься во внимание при оценке состояния раны и определения тактики ее лечения [6].

Необходимость разделения понятий «острая и хроническая рана» обусловлена различиями в подходах к их лечению, которое в случае хронических ран (ХР) в рамках стратегии «Wound Bed Preparation» предопределяет всестороннее вмешательство в течение раневого процесса с целью перевода хронической раны в острую и формирования здоровой грануляционной ткани. Дальнейшее вмешательство в раневой процесс проводится по принципу лечения острой раны (ОР) и направлено на дальнейшее самостоятельное заживление раны или ее максимально раннее пластическое закрытие хирургическими методами [7]. Учитывая отсутствие четкого временного фактора, различающего острую и хроническую рану [8], а также патогенетическую роль микрофлоры в задержке раневого заживления [4, 5], актуальным является анализ результатов микробиологического исследования ран в зависимости от сроков их существования.

Цель исследования – проанализировать результаты микробиологического исследования раневого отделяемого у пациентов с ранами различных сроков давности.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 405 образцов раневого отделяемого пациентов, госпитализированных для оказания специализированной медицинской помощи в ожоговое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №1» за период 2012–2020 гг. Биологические образцы получали на момент поступления для выполнения микробиологического исследования, сравнение результатов которого проводили в зависимости от давности раны. Анализировали структуру микрофлоры ОР (срок существования

раны до 3-х недель, 176 проб раневого отделяемого) и ХР (срок существования более 3-х недель, 229 проб раневого отделяемого). Раны у пациентов носили локальный характер – их площадь при поступлении была от 2 до 900 см². Раневые повреждения были вызваны случайной механической травмой (в результате падения, сдавления сегмента конечности, удара об острый или тупой предмет), термическим (пламенем, горячей жидкостью и контактом с горячей поверхностью) или химическим ожогом – посттравматические раны; предшествующими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей II уровня (некротической формы рожистого воспаления, флегмоны или абсцессов мягких тканей с некрозом кожи) – постнекротические раны; трофическими язвами, сформированными на культе нижней конечности после проведения ее ампутации и ношения протеза, а также возникшие после механической травмы периферических нервов; пролежнями по причине длительной иммобилизации. Этиологическая структура ран, разделение пациентов по срокам существования ран представлена в табл. 1.

Разделение пациентов по длительности существования раневого дефекта было основано

на теоретических данных о механизмах течения раневого процесса ОР: от часов до 1-х суток – сосудистые реакции в ответ на травму, миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов в область повреждения и начало воспалительных реакций; от 2-х до 4-х суток – наиболее активное протекание воспалительной фазы, появление макрофагов, лимфоцитов и начало очищения раны; от 5-и до 10-и суток – фаза пролиферации, обеспечиваемой фибробластами, формирование грануляционной ткани; от 11 до 21 суток – неоангиогенез, переход фазы воспаления в фазу ремоделирования [9]. Учитывая, что ХР является вариантом нарушения нормального заживления ран, для которого характерно формирование хронического воспаления и одновременного присутствия признаков других фаз раневого процесса [10], разделение пациентов с этой категорией ран производилось на основании существующих различий во временных определениях термина «хроническая рана» – более 4-х недель [11], более 6-и недель [12], более 8-и недель [13] более 3-х месяцев [14]. В ряде случаев для ран, имеющих «пограничные» сроки существования, применялись подходы к лечению ХР, основанные на концепции «Wound Bed Preparation» [7], в связи с чем раны

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с острыми и хроническими ранами

Признак	ОР (n=176)	ХР (n=229)
Пол пациентов		
Мужчины, n (%)	105 (59,7)	139 (60,7)
Женщины, n (%)	71 (40,3)	90 (39,3)
Возраст пациентов, Ме [25%; 75%]	44 [32; 54]	51 [39; 61]
Этиология раневого повреждения:		
Постнекротические раны, n (%)	2 (1,1)	57 (24,9)
Посттравматические раны (механическая травма мягких тканей), n (%)	31 (17,6)	66 (28,8)
Посттравматические раны (термические, контактные, химические ожоги)	143 (81,3)	43 (18,8)
Пролежни, n (%)	-	18 (7,8)
Трофические язвы, n (%)	-	45 (19,7)
Длительность раневого дефекта		
От часов до 1-х суток	63 (35,6)	
От 2-х до 4-х суток	29 (16,5)	
От 5-и до 10-и суток	34 (19,3)	
От 11 до 21 суток	50 (28,4)	
От 3-х до 4-х недель	-	61 (26,6)
От 4-х до 6-и недель	-	43 (18,8)
От 6-и до 8 недель	-	23 (10,0)
От 8-и недель до 3-х месяцев	-	32 (14,0)
От 3-х до 6-и месяцев	-	36 (15,7)
От 6-и месяцев до 1 года и более	-	34 (14,9)

Примечание: ОР – острые раны, ХР – хронические раны

с давностью от 3-х до 4-х недель были отнесены к группе ХР.

При проведении микробиологического исследования руководствовались национальными и международными рекомендациями [1, 6, 15]. Забор раневого отделяемого проводили ватным тампоном, после предварительной обработки раны, удаления детрита стерильным физиологическим раствором. При взятии материала использовали две основные технологии. Из относительно больших по размеру ран (более 5 см²) мазок из раны брали «Z»-методом путем прокатывания стерильного тампона в зигзагообразном направлении по поверхности раны, избегая ее краев. Для небольших (менее 5 см²) ран использовали метод N.S. Levine, предполагающий роллинг тампона от центра к периферии по всей поверхности раны. Для доставки биологического материала в лабораторию ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» использовали транспортную среду Amies. Посев проводили на плотные питательные среды (кровяной агар, среда Эндо, желточно-солевой агар, среда для выделения энтерококков) полуколичественным методом, также использовали посев на среду обогащения (триптиказо-соевый бульон) с последующим высевом на агар для выделения микроорганизмов. Идентификацию штаммов выполняли на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция). При условии соблюдения всех необходимых требований преаналитического этапа взятия мазков из ран в результате микробиологического посева учитывались все микроорганизмы в любом диагностическом титре, выделенные на первичных плотных питательных средах, а также на среде обогащения, учитывая «селективное давление» антимикробных средств. Обнаруженные при посеве изоляты включали в описание микробиологической структуры ОР и ХР. Отрицательным результатом посева, когда в бланке ответа указывали: «роста микрофлоры не получено», считали отсутствие выделения микроорганизмов при первичном посеве и после использования условий дополнительного культивирования.

Первичное определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АМП проводилось диско-диффузионным методом (ДДМ) (использовались диски производства Bio-Rad, Франция) на среде Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания). При наличии фенотипической резистентности к большинству групп АМП с целью уточнения полученных результатов до-

полнительно выполнялось альтернативное исследование – определение МПК с использованием автоматического анализатора VITEK 2 Compact и полуавтоматического анализатора miniApi (BioMerieux, Франция). Для некоторых АМП (например, колистин) чувствительность оценивали с использованием коммерческих панелей. При выборе панели АМП, проведении исследования и интерпретации результатов определения чувствительности руководствовались клиническими рекомендациями [16] и стандартами EUCAST [17]. В панель тестирования включали препараты из различных групп, рекомендованных EUCAST 10.0, а также АМП, входящие в панель исследования для анализатора miniApi и VITEK 2 Compact, с учетом наличия регистрации АМП в Республике Беларусь. При интерпретации результатов использовали следующие категории чувствительности: Ч – чувствительный при стандартном режиме дозирования; У – чувствительный при увеличенной экспозиции; Р – резистентный [17]. Для АМП, где указана нагрузка диска, определение чувствительности проводилось ДДМ, в остальных случаях – с использованием автоматизированных систем.

Частоты встречаемости микроорганизмов представляли в виде: среднее значение [±95% доверительный интервал – ДИ]. Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Значимость различий определяли при $p < 0,05$. 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) [18]:

$$c = \frac{p}{P} \times 100\%,$$

где: с – коэффициент постоянства; p – число наблюдений, содержащих изучаемый вид; P – общее число наблюдений. При $c \geq 50\%$ таксономическая группа/вид считалась доминирующей в структуре; с от 25 до 49 % определял добавочные группы/виды; случайными считали группы/виды при $c < 25\%$.

Рассчитывали коэффициент ассоциативности (КА):

$$КА = \frac{\Sigma \text{Ассоциантов одного вида}}{\Sigma \text{Культур данного вида}} \times 100\%$$

Высокую ассоциативность определяли при КА более 51 %, умеренную и низкую – при КА от 31 до 50 % и от 20 до 30 %, соответственно [19].

Результаты исследования и обсуждение

Всего было выделено и проанализировано 507 штаммов условно-патогенных бактерий и грибов, из них, в образцах ОР – 193, ХР – 314 изолятов. Среди образцов раневого отделяемого ОР чаще регистрировались отрицательные результаты посева (микроорганизмы из ран не высевались, в том числе при использовании дополнительного культивирования) – в 24,7 % [18,6; 30,9] случаев (n=42), по сравнению с ХР – в 13,8 % [5,4; 22,2] случаев (n=34) ($\chi^2=5,31$; p=0,02). Выделенные из ОР бактерии в 50,9% образцов [45,3; 56,5] (n=89) обнаруживались в монокультуре, частота обнаружения монокультур в ХР была ниже и составляла 44,2% [40,9; 47,4] (n=100) ($\chi^2=7,44$; p=0,006). Из 24,4% [19,5; 29,3] проб ОР (n=45) и 42,0% [35,4; 48,6] проб ХР (n=95) высевались ассоциации, представленные 2-мя – 4-мя видами микроорганизмов (различия в частотах обнаружения $\chi^2=11,15$; p=0,008) (рис. 1).

Из ОР, длительность существования которых составляла от 1 до 10 дней, микрофлора не высевалась в 24,1–29,4% случаев. С увеличением длительности существования раны увеличивалась частота обнаружения ассоциаций. Так, из ХР, существующих от 3–6 месяцев до 1 года и более, полимикробная флора высевалась 50% случаев, а частота отрицательных результатов посева была

минимальной и составляла 2,8–5,9%. Монокультуры из ран различных сроков давности высевались с практически постоянной частотой (рис. 2).

Присутствие полимикробной микрофлоры является отличительной особенностью ХР [20]. Предполагают, что существование микробного сообщества оказывает более выраженное влияние на процесс заживления за счет комплексного воздействия консорциума микроорганизмов [21].

Доминирующими среди всех таксонов, выделенных из образцов ОР и ХР были Грам(+) бактерии; Грам(-) бактерии, согласно интерпретации результатов определения коэффициента постоянства [18], относились к добавочным группам. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* высевались в минимальном количестве случаев, что позволяло отнести их к случайным видам.

Из образцов ОР с большей частотой обнаруживались Грам(+) бактерии: с=73,1 % ($\chi^2=6,42$; p=0,01, по сравнению с ХР: 62,1%, преимущественно за счет преобладания *Staphylococcus* spp. Среди стафилококков в ОР и ХР чаще обнаруживались *Staphylococcus aureus*, с коэффициентом постоянства с=37,3% и 33,5%, соответственно. Ассоциативность *S. aureus* в ОР была умеренной (КА=40,3%). Коагулазонегативные стафилококки (coagulase-negative staphylococci – CoNS) проявляли низкую ассоциативность, обнаруживаясь часто в виде монокультур (КА=23,1%). В ХР ассоциативность высеваемых стафилококков повышалась до 53,3% для *S. aureus* (высокий КА) и до 48,3% для CoNS (умеренный КА). Среди

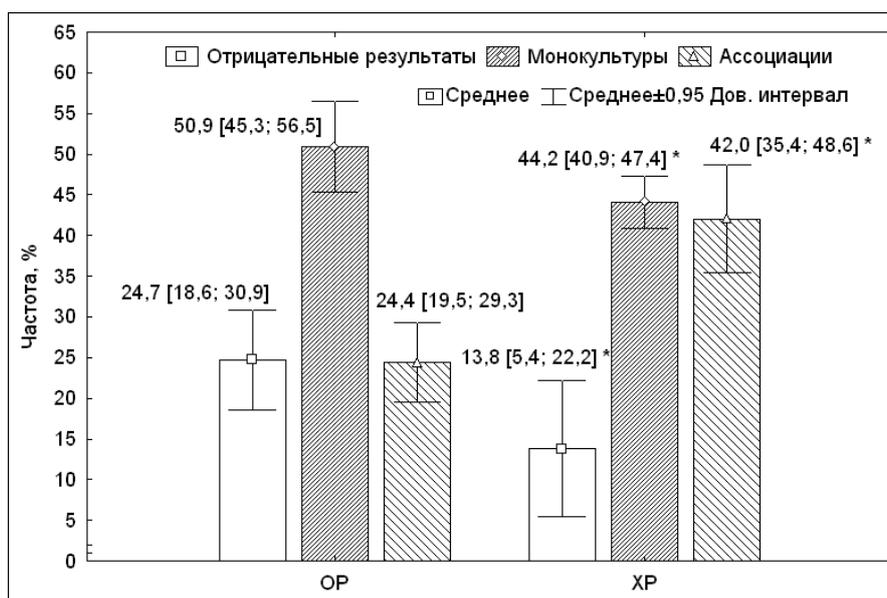


Рис. 1. Частоты отрицательных результатов посева, обнаружения монокультур и ассоциаций в острых и хронических ранах

CoNS в ассоциациях наиболее часто встречались *S. haemolyticus*.

Enterococcus faecalis, частота встречаемости которых в ОР составляла 19,2%, в ХР – 17,8%. Характеризовались высоким КА. При этом в ХР практически все изоляты *E. faecalis* обнаруживались в ассоциациях (КА=91,1%). Самостоятельная этиологическая роль *E. faecalis* при инфекции ран подвергается сомнению [6], однако исследования последних лет показывают значение *E. faecalis* в задержке раневого заживления за счет поддержания высокой концентрации провоспалительных цитокинов в очаге повреждения, нарушения фагоцитирующей активности нейтрофилов и макрофагов, и других реакций фазы воспаления и пролиферации [22]. Наиболее редко среди Грам(+) бактерий в ОР и ХР встречались *Streptococcus gr.viridans* (с=3,1% и 1,6%).

Из образцов ХР чаще высевались Грам(-) бактерии: с=36,1% ($\chi^2=9,02$; $p=0,003$, по сравнению с ОР: с=23,8%), характеризуясь более широким видовым разнообразием, чем в ОР. Так, спектр обнаруженных представителей порядка Enterobacteriales в ХР включал 10 видов, в ОР – 5. Примерно с одинаковой частотой в ОР и ХР обнаруживались *Klebsiella pneumoniae* (с=2,1% и 1,0%), *Enterobacter cloacae* (с=4,1% и 3,8%) и *Escherichia coli* (с=4,1% и 2,2%). Необходимо отметить, что частота выделения *Proteus mirabilis* повышалась с увеличением давности существования раны с 1,6% в ОР до 7,4% в ХР ($\chi^2=7,35$; $p=0,007$), где *P. mirabilis* были наиболее

частым представителем порядка Enterobacteriales. Практически во всех случаях в ОР и ХР представители порядка Enterobacteriales обнаруживались в составе ассоциаций, КА для большинства видов достигал 100%. По данным исследователей на долю энтеробактерий, высеваемых из ОР и ХР, приходится от 10 до 30% [23]. Отмечают, что появление энтеробактерий особенно характерно для ХР, подвергавшихся системному и местному антибактериальному лечению [21].

Структуру изолятов неферментирующих бактерий (НФБ) в ОР и ХР преимущественно составляли *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, причем в ОР – практически с одинаковым коэффициентом постоянства – 4,7% и 5,7%, в ХР частота встречаемости НФБ увеличивалась до 20,1% ($\chi^2=6,43$; $p=0,012$). Так же как для Enterobacteriales, для изолятов НФБ была характерна высокая ассоциативность (КА=72,2% и 68,3%, соответственно для ОР и ХР) (табл. 2).

Детальный анализ результатов посевов для пациентов с ОР показал значимые различия в структуре выделенной микрофлоры в зависимости от давности раневого процесса ($\chi^2=77,83$; $p<0,001$). В наиболее ранние сроки от момента получения раневого дефекта – до 1 суток, из ран высевались только представители Грам(+) флоры – *S. aureus* (44,5%, $n=28$), CoNS (23,8%, $n=15$), *Enterococcus faecalis* (25,4%, $n=16$), *Streptococcus* группы *viridans* (6,3 %, $n=4$). В период активной воспалительной реакции – от 2-х до 5 дней из ОР начинали высеваться представители по-

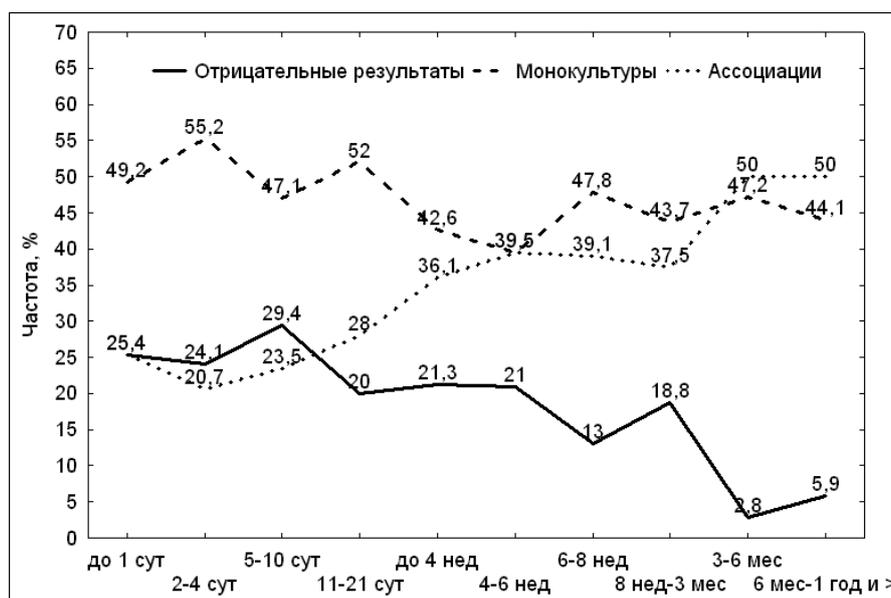


Рис. 2. Частоты отрицательных результатов посева, обнаружения монокультур и ассоциаций в зависимости от давности ран

Таблица 2. Видовой состав изолятов бактерий и грибов, выделенных из ран пациентов

Группа/вид микроорганизмов	Пациенты, из ран которых были выделены микроорганизмы							
	ОР (n=134), общее количество изолятов 193				ХР (n=195), общее количество изолятов 314			
	Изоляты (n)	c, %	Изоляты в ассоциациях (n)	КА, %	Изоляты (n)	c, %	Изоляты в ассоциациях (n)	КА, %
Грам(+) бактерии (в целом)	141	73,1	62	43,9	195	62,1*	123	63,7
Грам(-) бактерии (в целом)	46	23,8	36	78,3	115	36,6*	88	76,5
Дрожжеподобные грибы	6	3,1	5	83,3	4	1,3	3	75,0
<i>S. aureus</i>	72	37,3	29	40,3	105	33,5	56	53,3
CoNS:	26	13,5	6	23,1	29	9,2	14	48,3
<i>S. haemolyticus</i>	20	10,4	6	30,0	18	5,7	12	66,7
<i>S. epidermidis</i>	6	3,1	0	0	10	3,2	2	20,0
<i>S. hominis</i>	0	0	0	0	1	0,3	0	0
<i>E. faecalis</i>	37	19,2	24	64,8	56	17,8	51	91,1
порядок Enterobacteriales	24	12,4	20	83,3	52	16,5	45	86,5
<i>K. pneumoniae</i>	4	2,1	3	75,0	3	1,0	2	66,7
<i>K. planticola</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>E. cloacae</i>	8	4,1	7	87,5	12	3,8	10	83,3
<i>E. agglomerans</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>P. mirabilis</i>	3	1,6	3	100	23	7,4	22	95,6
<i>E. coli</i>	8	4,1	7	87,5	7	2,2	4	57,1
<i>K. aerogenes</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>K. oxytoca</i>	1	0,5	0	0	2	0,6	2	100,0
<i>C. freundii</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>C. farmeri</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
НФБ:	22	11,4	16	72,7	63	20,1	43	68,3
<i>A. baumannii</i>	9	4,7	7	77,8	23	7,4	17	74,0
<i>A. iwoffii</i>	0	0	0	0	2	0,6	1	50,0
<i>P. aeruginosa</i>	11	5,7	8	72,8	34	10,8	22	64,7
<i>P. putida</i>	0	0	0	0	3	1,0	2	66,7
<i>P. fluorescens</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>P. stutzeri</i>	1	0,5	0	0	0	0	0	0
<i>S. maltophilia</i>	1	0,5	1	100,0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	6	3,1	5	83,3	3	1,0	2	66,7
<i>Candida non-albicans:</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	0	1	0,3	1	100,0
<i>Streptococcus gr.viridans</i>	6	3,1	3	50,0	5	1,6	2	40,0

Примечание: НФБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии, CoNS – coagulase-negative staphylococci, коагулазонегативные стафилококки, c – коэффициент постоянства, КА – коэффициент ассоциативности, * - отмечены значимые различия в частоте встречаемости таксонов между ОР и ХР

ряда Enterobacterales, а также НФБ, частота встречаемости которых увеличивалась в период стихания воспалительной фазы раневого процесса и активации фазы пролиферации. Так, в ОР, существующих более 10 суток, регистрировалась смена качественного состава микрофлоры – реже встречались Грам(+) бактерии, а Грам(-) бактерии высевались с максимальной частотой среди всех анализируемых периодов раневого процесса – 25,3%, n=18 для представителей порядка Enterobacterales, 28,2%, n=20 для НФБ (преимущественно *P. aeruginosa* и *A. baumannii*) (рис. 3).

S. aureus относится к бактериям с доказанной этиологической значимостью, способным вызвать повреждение тканей. *S. aureus*, а также CoNS являются микроорганизмами, которые в норме контаминируют и колонизируют поверхность кожи, чем можно объяснить преобладание стафилококков в структуре свежих травматических ран [6]. При этом CoNS традиционно рассматриваются как комменсалы с минимальным набором факторов вирулентности. Однако современные исследования показывают способность CoNS (например, *S. epidermidis*) формировать биопленку, которая является важным фактором патогенности и звеном патогенеза имплант-ассоциированных инфекций [24]. Среди стрептококков, имеющих этиологическое значение, определяют только *Streptococcus pyogenes* в связи с продукцией факторов вирулентности, опосредующих инвазию тканей и некротические поражения, поэтому

выделенные из ран *Streptococcus* группы *viridans* считали клинически не значимыми.

В ХР структура микрофлоры была практически постоянной и значимо не различалась в зависимости от сроков давности ($\chi^2=16,9$; $p=0,99$) (рис. 4). Необходимо отметить, что в ОР, существующих 11–21 суток, регистрировался микробный состав, аналогичный таковому в ХР.

Частота обнаружения *S. aureus* в ХР была от 29,8% до 35,2%. Влияние *S. aureus* на процесс заживления некоторые авторы объясняют синтезом внеклеточного адгезивного белка, который ингибирует ангиогенез и пролиферативную фазу раневого процесса, способствует поддержанию воспалительной фазы [25]. С НФБ, в частности *P. aeruginosa*, которые высевались из ХР и отсутствовали в свежих ранах (давность до 4-х суток), исследователи связывают развитие неблагоприятного исхода аутодермопластики в виде отторжения пересаженного кожного лоскута [26].

Результаты скрининга чувствительности к цефокситину (30 мкг) с использованием ДДМ выявили одинаковую частоту резистентных к метициллину штаммов *S. aureus* в ОР и ХР – 52 и 42%, соответственно. Для изолятов CoNS резистентность к метициллину составляла 54 и 72%, соответственно для ОР и ХР. В свою очередь, к ванкомицину, который традиционно является средством выбора для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными Грам(+) бактериями, у *S. aureus* и CoNS обнаруживалась

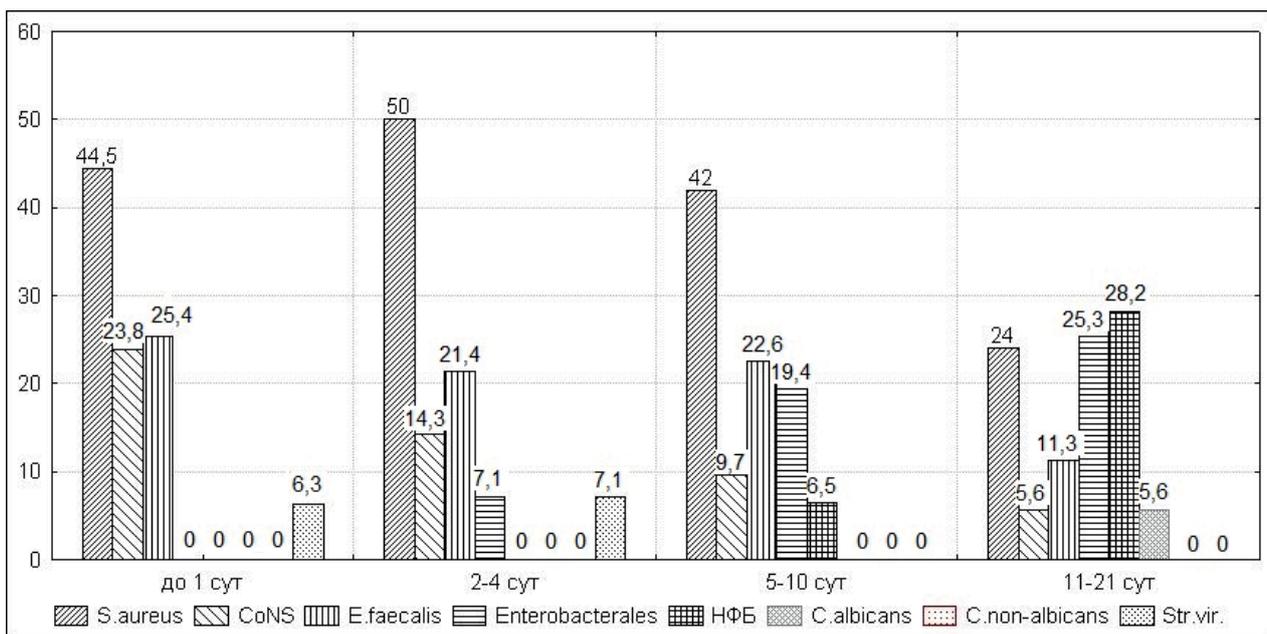


Рис. 3. Частоты встречаемости различных таксономических групп микроорганизмов в острых ранах пациентов в зависимости от сроков существования раны

полная чувствительность. К тейкопланину, линезолиду, тигециклину стафилококки также были полностью чувствительны. Скрининг чувствительности к фторхинолонам (диск с норфлоксацином, 10 мкг) выявил 96% чувствительных штаммов *S. aureus* и 88% чувствительных CoNS в ОР. В ХР чувствительность *S. aureus* к фторхинолонам была аналогичной – 90%. CoNS в ХР проявляли более высокий уровень резистентности к фторхинолонам – 38%, чем в ОР – 12% ($\chi^2=5,03$; $p=0,02$). Резистентность к гентамицину – маркеру устойчивости к аминогликозидам у *S. aureus* и CoNS в ранах различных сроков давности была практически одинаковой, составляя 5% и 18% для *S. aureus* ОР и ХР, 27% и 31% для CoNS ОР и ХР, соответственно. К эритромицину – маркеру для определения чувствительности к другим макролидам в ОР были резистентны 18% *S. aureus* и 40% CoNS. Единичные изоляты были отнесены к категории «У» – 1% *S. aureus* и 4% CoNS. Для стафилококков ХР резистентность к макролидам была аналогичной: 27% для *S. aureus* и 50% для CoNS. Отмечалась практически полная чувствительность стафилококков ОР и ХР к фузидиевой кислоте. Некоторые исследователи рассматривают возможность местного применения фузидиевой кислоты при инфекциях кожи и мягких тканей [27].

Резистентность *E. faecalis* к ампициллину в ОР и ХР составила 3 и 2% (выделено по 1 изо-

ляту), что в целом согласуется с литературными данными. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам (индикаторные антибиотики – гентамицин 30 мкг, стрептомицин – 300 мкг) был определен у весомого числа изолятов – 62% для стрептомицина и 51-52% для гентамицина. Устойчивость высокого уровня к аминогликозидам у энтерококков активно регистрируется в мире, о чем говорят результаты различных исследований [28]. 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 идентичный уровень устойчивости – 51% в ОР и 52% в ХР. Полная чувствительность у *E. faecalis*, выделенных из различных биологических образцов пациентов с ОР и ХР отмечалась к гликопептидным антибиотикам – ванкомицину, тейкопланину, а также к линезолиду и тигециклину.

Чувствительность НФБ, выделенных из ран различных сроков давности, проводилась в целом для всех обнаруженных видов, учитывая небольшое количество полученных изолятов НФБ в ОР. Чувствительность *A. baumannii* к АМП представлена с учетом их природной резистентности к пенициллинам (включая пиперациллин и пиперациллин-тазобактам) и цефалоспорином

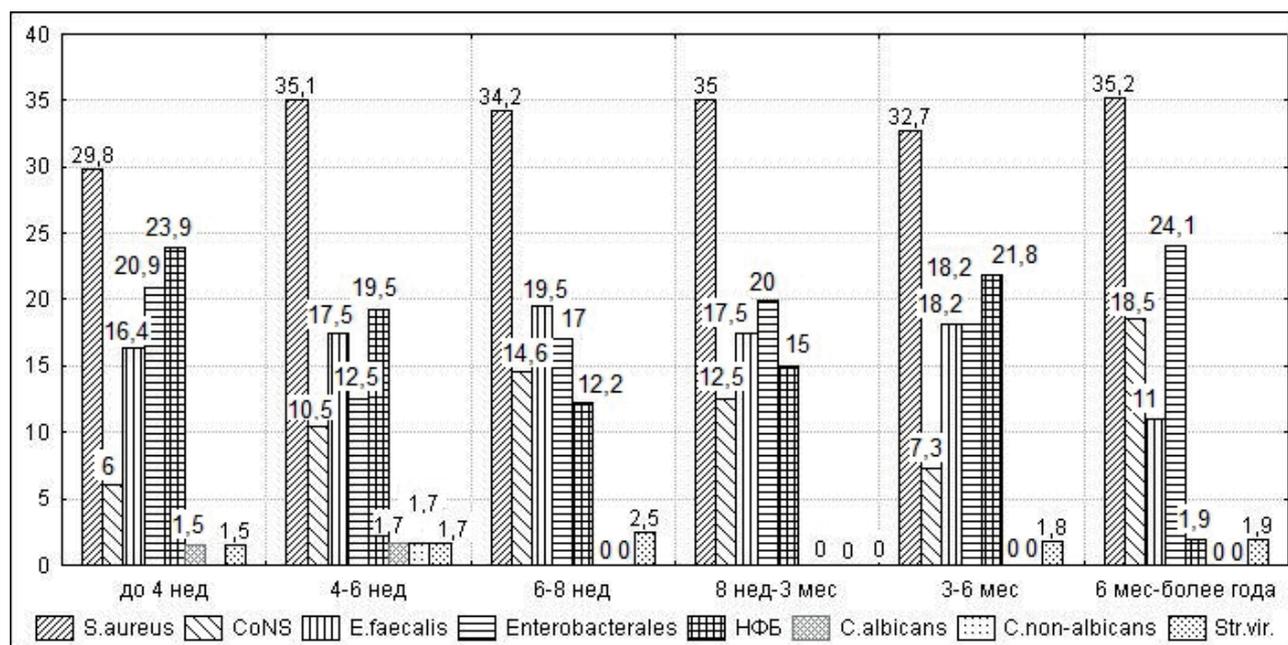


Рис. 4. Частоты встречаемости различных таксономических групп микроорганизмов в хронических ранах пациентов в зависимости от сроков существования раны

(цефепим и цефтазидим). Регистрировалась полная (100 %) или высокая (78 %) резистентность *P. aeruginosa* к препаратам пенициллинового ряда (пиперациллин, пиперациллин/тазобактам). Также высокий уровень резистентности был выявлен для цефепима и цефтазидима (75% и 64%, соответственно). Единичные изоляты *P. aeruginosa* относились к категории «У». Резистентность к фторхинолонам (ципрофлоксацин) у *P. aeruginosa* и *A. baumannii* составляла 56% и 79%, соответственно. Высокой была чувствительность к карбапенемам – имипенему, меропенему (69% для *A. baumannii*, 74% для *P. aeruginosa*), по 3% изолятов обнаруживали чувствительность при увеличенной экспозиции (категория «У»). К аминогликозидам – амикацину, тобрамицину у *P. aeruginosa* чувствительность составляла 76% и 78%, у *A. baumannii* – 48% и 59%, соответственно. Наиболее активными в плане антибактериального действия оставался колистин – резистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* обнаружено не было. *P. aeruginosa* и *A. baumannii* в настоящее время признаются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций, исследователями России и Беларуси отмечен высокий уровень устойчивости НФБ к АМП [29, 30].

Как уже ранее указывалось, из образцов ОР и ХР было получено только 7 изолятов *K. pneumoniae* (табл. 2), поэтому, аналогично НФБ, чувствительность *K. pneumoniae* оценивалась в целом. Фенотипические признаки устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения, в том числе ингибиторо-защищенным, позволяли предположить продукцию БЛРС у *K. pneumoniae*. Фенотипическую оценку продукции БЛРС дополнительно подтверждали с использованием Е-тестов – цефепим+клавулановая кислота. К имипенему, меропенему изоляты *K. pneumoniae* проявляли полную чувствительность. Большинство изолятов *K. pneumoniae* были чувствительны к аминогликозидам: амикацину, тобрамицину, гентамицину – 57%. Ципрофлоксацин проявлял относительную активность (57% резистентности) против *K. pneumoniae*. Другие энтеробактерии – *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *E. coli* и др. характеризовались более низкой частотой обнаружения резистентных штаммов, по сравнению с *K. pneumoniae*. Различий в уровне чувствительности энтеробактерий в зависимости от давности ран выявлено не было. Детальные результаты чувствительности изолятов бактерий, выделенных из ОР и ХР к АМП, представлены в таблице 3.

Выводы

1. По результатам микробиологического исследования раневого отделяемого в ОР чаще регистрировались отрицательные результаты посева (24,7% [18,6; 30,9] случаев), обнаруживались монокультуры (50,9% [45,3; 56,5]); с увеличением длительности существования ран увеличивалась частота выделения ассоциаций (в ХР – 42,0% [35,4; 48,6]); из ХР, существующих от 3–6 месяцев до 1 года и более, микрофлора высевалась в более чем 94% случаев, в ассоциациях – в 50% случаев.
2. Доминирующими в ОР и ХР были Грам(+) бактерии – 73,1% и 62,1% (*S. aureus* 37,3% и 33,5%; CoNS 13,5 и 9,2%, *E. faecalis* 19,2% и 17,8%, *Streptococcus gr. viridans* 3,1% и 1,6%, соответственно); Грам(-) бактерии (23,8% в ОР и 33,6% в ХР), представленные Enterobacterales (12,4% в ОР и 16,5% в ХР) и НФБ, в ХР характеризовались более широким видовым разнообразием, при этом частота выделения некоторых бактерий повышалась с увеличением давности существования раны: *P. mirabilis* с 1,6% в ОР до 7,4% в ХР, НФБ – с 11,4% в ОР до 20,1% в ХР.
3. Установлены особенности структуры микрофлоры в зависимости от давности раны: в ОР давностью до 1 суток обнаруживались только Грам(+) бактерии – *S. aureus* (44,5%), CoNS (23,8%), *Enterococcus faecalis* (25,4%), *Streptococcus* группы *viridans* (6,3%); в ОР, существующих 10 суток и более, регистрировалась смена качественного состава микрофлоры в виде появления представителей порядка Enterobacterales – 25,3% и НФБ – 28,2%; состав микрофлоры был аналогичным таковому в ХР.
4. Распространенность метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и CoNS составляла 52% и 54% для ОР, 42% и 72% для ХР, соответственно. *E. faecalis* проявляли высокий уровень резистентности к аминогликозидам и фторхинолонам (>50 % изолятов). Полная чувствительность у Грам(+) бактерий была к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду и тигециклину. Чувствительность *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к карбапенемам во всех случаях была высокой – 69% и 74%, соответственно, во всех случаях НФБ были чувствительны к колистину. *K. pneumoniae* к карбапенемам проявляла полную чувствительность. Другие энтеробактерии – *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *E. coli* и др. характеризовались более низкой резистентностью, чем *K. pneumoniae*.

Таблица 3. Чувствительность изолятов бактерий, выделенных из ран, к АМП

АМП	Пациенты с ОР (n=134)			Пациенты с ХР (n=195)		
	% изолятов по категориям					
	Грамположительные бактерии					
<i>S. aureus</i>	Ч	У	Р	Ч	У	Р
	Изоляты (n=72)			Изоляты (n=105)		
Ванкомицин	100	-	0	100	-	0
Линезолид	100	-	0	100	-	0
Тигециклин	100	-	0	100	-	0
Тейкопланин	100	-	0	100	-	0
Фузидиевая кислота	100	-	0	100	-	0
Рифампицин	99	0	1	91	0	6
Норфлоксацин (10 мкг)	96	-	4	90	-	10
Левифлоксацин	96	0	4	93	-	7
Гентамицин (30 мкг)	95	-	5	82	-	18
Эритромицин	81	1	18	69	4	27
Цефокситин (30 мкг)	48	-	52	58	-	42
CoNS	Ч	У	Р	Ч	У	Р
	Изоляты (n=26)			Изоляты (n=29)		
Ванкомицин	100	-	0	100	-	0
Линезолид	100	-	0	100	-	0
Тигециклин	100	-	0	100	-	0
Тейкопланин	100	-	0	100	-	0
Фузидиевая кислота	96	-	4	100	-	0
Рифампицин	100	0	0	89	0	11
Норфлоксацин (10 мкг)	88	-	12*	62	-	38*
Левифлоксацин	92	0	8	75	4	21
Гентамицин (30 мкг)	73	-	27	69	-	31
Эритромицин	56	4	40	48	2	50
Цефокситин (30 мкг)	46	-	54	28	-	72
<i>E. faecalis</i>	Ч	У	Р	Ч	У	Р
	Изоляты (n=37)			Изоляты (n=56)		
Ванкомицин	100	-	0	100	-	0
Линезолид	100	-	0	100	-	0
Тигециклин	100	-	0	100	-	0
Тейкопланин	100	-	0	100	-	0
Ампициллин	97	0	3	98	0	2
Норфлоксацин (10 мкг)	49	-	51	48	-	52
Гентамицин (30 мкг)	38	-	62	39	-	62
Стрептомицин (300 мкг)	49	-	51	48	-	52
Эритромицин	62	5	57	25	4	71
	Грамотрицательные бактерии					
	Ч	У	Р			
<i>P. aeruginosa</i>	Изоляты ОР+ХР (n=45)					
Пиперациллин	0		0	100		
Пиперациллин/газобактам	18		4	78		
Цефепим	23		2	75		
Цефтазидим	34		2	64		
Имипенем	74		4	22		
Меропенем	74		4	22		

Продолжение таблицы 3

Ципрофлоксацин	42	2	56			
Амикацин	76	-	24			
Тобрамицин	78	-	22			
Колистин	100	-	0			
<i>A. baumannii</i>	Ч	У	Р			
	Изоляты ОР+ХР (n=32)					
Имипенем	69	3	28			
Меропенем	69	3	28			
Ципрофлоксацин	82	3	79			
Амикацин	48	-	52			
Тобрамицин	59	-	41			
Колистин	100	-	0			
<i>K. pneumoniae</i>	Ч	У	Р			
	Изоляты ОР+ХР (n=7)					
Пиперациллин	0	0	100			
Тикарциллин	0	0	100			
Амоксициллин/клавуланат	0	0	100			
Пиперациллин/тазобактам	28	0	72			
Тикарциллин/клавуланат	28	0	72			
Цефуроксим	0	0	100			
Цефтазидим	0	0	100			
Цефепим	0	0	100			
Цефокситин (30 мкг)	0	0	100			
Левифлоксацин	28	0	72			
Ципрофлоксацин	43	0	57			
Тобрамицин	57	-	43			
Гентамицин	57	-	43			
Амикацин	57	-	43			
Имипенем	100	0	0			
Меропенем	100	0	0			
Другие изоляты Enterobacterales	Ч	У	Р	Ч	У	Р
	Изоляты ОР (n=20)			Изоляты ХР (n=49)		
Пиперациллин	60	0	40	55	0	45
Тикарциллин	45	0	55	29	6	65
Амоксициллин/клавуланат	35	-	65	28	-	71
Пиперациллин/тазобактам	70	0	30	45	0	55
Тикарциллин/клавуланат	55	0	45	42	0	58
Цефтазидим	90	0	10	62	0	38
Цефепим	85	0	15	55	0	45
Цефокситин (30 мкг)	35	-	65	32	-	68
Левифлоксацин	90	0	10	85	0	15
Ципрофлоксацин	85	0	15	71	4	25
Тобрамицин	95	-	5	87	-	13
Гентамицин	90	-	10	83	-	17
Амикацин	95	-	5	89	-	11
Имипенем	100	0	0	100	0	0
Меропенем	100	0	0	100	0	0

Примечание: 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, * - обозначены значимые изменения в частоте встречаемости устойчивых штаммов для ОР и ХР.

Исследование выполнено в рамках финансируемого задания государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской

науки» по теме «3.20 Изучение патогенного потенциала клинически значимых штаммов бактерий для повышения эффективности системы инфекционного контроля в стационаре».

Литература

- Schwarzkopf A, Dissemmond J. Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. *JDDG*. 2015;13(3):203–209. doi: 10.1111/ddg.12611.
- Якусевич Т.В. Стандарт инфекционного контроля в организациях здравоохранения: инструктивно-методическое руководство. – Гродно: ГУ «Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 2017. 51 с.
- Шамаева С.Х., Миронов А.Ю., Петрова К.М. и соавт. Микробиологический мониторинг патогенов ран у хирургических больных и их чувствительности к антимикробным препаратам. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012;1:139–141.
- Edwards R., Harding K.G. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(2):91–96. doi:10.1097/00001432-200404000-00004.
- Robson M.C. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*. 1997;77(3):637–650. doi:10.1016/S0039-6109(05)70572-7.
- Гельфанд Б.Р., Козлова Р.С., Кубышкина В.А., Хачатряна Н.Н. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации, 2-ое изд. допол. – М., 2015. 109 с.
- Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V., et al. Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. *Wound Repair Regen*. 2003;11(S1):S1–28. doi.org/10.1046/j.1524-475X.11.s2.1.x.
- Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *Русский медицинский журнал*. 2013;5:282–290.
- Максимова Н.В., Ляндуп А.В., Любимов Р.О. и соавт. Патологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник РАМН*. 2014;11-12: 110–116.
- Винник О.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И. и соавт. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. *Новости хирургии*. 2011;19(3):101–110.
- Храмылин, В.Н. Местное лечение ран: учебное пособие для врачей и медицинских сестер. – М.: «Проспект», 2012. 64 с.
- Gibson D.J., Schulftz G. Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase. *Wound healing Southern Africa*. 2009;2(2):68–70.
- Dissemmond J., Augustin M., Eming S.A. et al. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:541–54.
- Saltmarche A.E. Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the extendicare experience. *International Wound Journal*. 2008;5(2):351–360.
- Коломиец Н.Д., Тонко О.В., Серокая Т.И. и соавт. Инструкция по применению «Микробиологические методы исследования биологического материала»: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.03.2010 № 075-0210. – Минск, 2010. 75 с.
- Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, Версия 03.2018. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>. Ссылка активна на 31.01.2021 г.
- Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.eucast.org>. <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10-0-rus.pdf> Ссылка активна на 31.01.2021 г.
- Кунгурцева Е.А., Даренская М.А., Иванова Е.И. и соавт. Характеристика носоглоточного микробиоценоза и оценка взаимодействия его ассоциантов у женщин с хроническим эндометритом. *Acta biomedica scientifica*. 2018;6(3):29–35, doi 10.29413/ABS.2018-3.6.4.
- Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Кичикова В.В. и соавт. Исследование ассоциаций бактерий в микробиоценозе слизистой носоглотки практический здоровых людей. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012;3(2): 20–24.
- Han A., Zenilman J.M., Melendez J.H. et al. The importance of a multifaceted approach to characterizing the microbial flora of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2011;19(5):532–541. doi:10.1111/j.1524-475X.2011.00720.x.
- Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Попова В.М. и соавт. Оценка микробного состава хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;3:71–77. doi: 10.24411/2304-9529-2017-00033.
- Long Chong K.K., Hong Tay W., Janela B. et al. Enterococcus faecalis Modulates Immune Activation and Slows Healing During Wound Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;216:1644–54. doi: 10.1093/infdis/jix541.
- Bessa L.J., Fazii P., Di Giulio M. et al. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *Int Wound J*. 2015;12(1):47–52. doi: 10.1111/iwj.12049.
- Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю., Бондаренко А.С. и соавт. Сравнительная способность к формированию биопленок in vitro штаммами стафилококка, выделенными при имплантат-ассоциированной инфекции и воспалительных осложнениях реконструктивно-пластических операций. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2019;12:4:254–260. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-254-260.
- Athanasopoulos A.N., Economopoulou M., Orlova V.V. et al. The extracellular adherence protein (Eap) of Staphylococcus aureus inhibits wound healing by interfering with host defense and repair mechanisms. *Blood*. 2006;107(7): 2720–2727. doi: 10.1182/blood-2005-08-3140.
- Høgsberg T., Bjarnsholt T., Thomsen J.S. et al. Success rate of split-thickness skin grafting of chronic venous leg ulcers depends on the presence of Pseudomonas aeruginosa: a retrospective study. *PLoS ONE*. 2011;6(5): e20492. doi:10.1371/journal.pone.0020492.

27. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н. и соавт. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы. Антибиотики и химиотерапия. 2015;60(9–10):23–28.

28. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. КМАХ. 2018;20(2):142–149.

29. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и соавт. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной

организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(1):52-83. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.

30. Тапальский Д.В., Н.А. Бонда *Acinetobacter baumannii*: распространенность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(3):286–291. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291.

Сведения об авторе

Ярец Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». ORCID: 0000-0001-8879-5079

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246012, г. Гомель, проспект Речицкий 73-2-75, тел. моб. +375293353472, e-mail: artyut@mail.ru Ярец Юлия Игоревна.

Поступила 17.12.2020 г.