

## Динамика структуры возбудителей бактериемии и сепсиса у реанимационных больных в многопрофильном стационаре скорой помощи

Т. В. ЧЕРНЕНЬКАЯ, Л. А. БОРИСОВА, И. В. АЛЕКСАНДРОВА, С. И. РЕЙ, О. В. НИКИТИНА, Д. А. КОСОЛАПОВ

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

### Pattern Dynamics of Bacteriemia and Sepsis Pathogens in ICU Patients of Emergency Service

T. V. CHERNENKAYA, L. A. BORISOVA, I. V. ALEKSANDROVA, S. I. REI, O. V. NIKITINA, D. A. KOSOLAPOV

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Service, Moscow

Проанализированы результаты микробиологического исследования 2382 проб крови от 698 больных, находившихся на лечении в 3 реанимационных отделениях НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в 2009—2012 гг. Роста микроорганизмов не обнаружено в 1160 (48,7%) пробах. Для дальнейшего анализа отобрано 816 штаммов микроорганизмов. За период с 2009 по 2012 гг. в общей структуре возбудителей доля грамположительных микроорганизмов уменьшилась с 51,68 до 35,9%, грамотрицательных увеличилась с 38,26 до 48,1%. Высеваемость грибов рода *Candida* увеличилась с 7,38 до 15,2%. Уменьшилась частота выделения *S.aureus* с 26,2 до 13,3%, *Enterococcus* spp. с 15,4 % до 11,5%. Увеличилась доля *K.pneumoniae* с 8,1 до 18,9%, *Acinetobacter* spp. с 14,1% до 17,4%. Большинство штаммов *S.aureus* были метициллинорезистентные. Все штаммы стафилококков были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. Все штаммы *K.pneumoniae*, выделенные в 2009—2012 годах, являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия. В 2012 году 7,8% штаммов *K.pneumoniae* были устойчивыми к карбапенемам. В 2012 году 25,5% штаммов *Acinetobacter* spp. были чувствительными к карбапенемам; 70,2% — к цефоперазону/сульбактаму.

**Ключевые слова:** ОРИТ, бактериемия, возбудители, антибиотикорезистентность.

The results of microbiological tests of 2382 blood specimens from 698 patients of three ICUs of the N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Service were analysed for a period of 2009 to 2012. No microbial growth was detected in 1160 specimens (48.7%). In the subsequent tests 816 isolates were used. The quota of grampositive isolates in the pathogen pattern decreased from 51.68 to 35.9% and that of gramnegative isolates increased from 38.26 to 48.1%. The number of the *Candida* isolates increased from 7.38 to 15.2%. The frequency of the *S.aureus* and *Enterococcus* spp. isolates lowered from 26.2 to 13.3% and from 15.4 to 11.5% respectively. The quota of *K.pneumoniae* isolates and *Acinetobacter* spp. increased from 8.1 to 18.9% and from 14.1 to 17.4% respectively. Most of the *S.aureus* isolates were methicillin resistant. All the staphylococcal isolates were susceptible to vancomycin and linezolid. All the strains of *K.pneumoniae* isolated in 2009—2012 produced extended spectrum beta-lactamases. In 2012 7.8% the *K.pneumoniae* isolates were resistant to carbapenems. In 2012 25.5% of the *Acinetobacter* spp. isolates were susceptible to carbapenems and 70.2% were susceptible to cefoperazon/sulbactam.

**Key words:** ICU, bacteriemia, pathogens, antibiotic resistance.

В современной клинической практике увеличивается количество пациентов пожилого и старческого возраста, больных с тяжёлой сопутствующей патологией, сниженным иммунитетом. Внедрение новых диагностических и лечебных технологий позволяет спасать жизни пациентам во многих критических состояниях, ранее считавшихся несовместимыми с жизнью. Однако увеличение доли пациентов, находящихся в критическом состоянии, значительно повышает риск развития у них инфекционных осложнений и сепсиса. Так, в США за пе-

риод с 2000 по 2008 гг. более чем в два раза увеличилось количество пациентов, госпитализированных с бактериемией и сепсисом [1]. Ежегодно в мире регистрируется более 18 млн случаев тяжёлого сепсиса и прогнозируется дальнейшее увеличение заболеваемости примерно на 1,5% в год [2].

Несмотря на активную разработку и внедрение в практику новых методов лечения, тяжёлый сепсис остается одной из основных причин смертности пациентов реанимационных отделений (ОРИТ), которая достигает 30—45% [2, 3]. Прямые затраты на лечение одного пациента в ОРИТ с развившимся сепсисом в 10 раз выше, чем средняя стоимость терапии других реанимационных пациентов [3].

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 129010, г. Москва, Сухаревская площадь, д. 3. НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского

**Таблица 1. Количество исследованных проб крови от реанимационных больных в 2009—2012 гг.**

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	Всего
Количество больных	140	162	183	213	698
Количество проб крови	474	594	488	826	2382
Из них без роста микроорганизмов, %	52,1	47,8	45,9	49,2	48,7

С каждым годом все более значимой становится проблема распространения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Резистентность возбудителей к антибиотикам значительно осложняет выбор эмпирической противомикробной терапии, являющейся одной из ключевых при лечении больных с сепсисом.

Цель настоящей работы — изучить изменение этиологической структуры возбудителей сепсиса и их чувствительности к антибиотикам у больных реанимационного профиля за 4 года.

## Материал и методы

Проведён анализ результатов микробиологического исследования 2382 проб крови от 698 больных, находившихся на лечении в трёх реанимационных отделениях НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского в 2009—2012 гг. В реанимации острых эндотоксикозов (РОЭ) проходили лечение 205 пациентов, в послеоперационной хирургической реанимации (ПОХР) — 197, общей реанимации — 296 больных. В РОЭ помощь оказывалась пациентам с полиорганной недостаточностью, развившейся вследствие тяжёлого панкреонекроза, цирроза печени, деструкции мягких тканей. В ПОХР проводилось лечение больных с медиастинитами, распространёнными перитонитами, открытой травмой груди и живота и с неотложной сосудистой патологией. В общей реанимации находились пострадавшие с тяжёлой сочетанной травмой.

У всех пациентов, включённых в данное исследование, были признаки синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), который был связан с присутствием микробов и/или их токсинов в крови и характеризовался наличием двух и более из следующих симптомов:

- температура тела более 38°C или менее 36°C;
- лейкоцитоз ( $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или лейкопения ( $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или количество палочкоядерных нейтрофилов более 10%;
- число сердечных сокращений более 90 ударов в минуту;
- число дыханий более 24 в 1 минуту.

В данную работу были включены результаты микробиологического исследования крови пациентов, у которых за время пребывания в реанимации проведено 2 и более посевов крови. От одного пациента исследовали от 2 до 18 проб крови (в среднем — 3,4).

Забор крови у пациентов проводили из периферической вены с соблюдением правил асептики. Для одного исследования одновременно отбирали по 10 мл крови в два флакона:

- для аэробных бактерий — Bactec™ Plus Aerobic/F Culture Vials;
- для анаэробных микроорганизмов — Bactec™ Plus Anaerobic/F Culture Vials.

По показаниям, в случае подозрения на грибковый сепсис, одновременно с аэробными и анаэробными флаконами дополнительно производили отбор 10 мл крови во флакон Bactec™ Mycosis IC/F Culture Vials. Полученные образцы доставляли в лабораторию и помещали в анализатор гемокультур Bactec 9050. Стандартный протокол культивирования флаконов в приборе — 5 суток для аэробных и анаэробных флаконов и 14 — для грибных. При отсутствии роста бактерий в течение 5 суток (для грибных флаконов — 14) выдавали отрицательный результат исследования.

При выявлении роста микроорганизмов проводили микроскопию мазка из содержимого флакона, окрашенного по Граму. Затем содержимое флакона высевали на плотные питательные среды (агар Шадлера, 5% кровяной агар, маннит-солевой агар, среды Эндо и Сабуро). Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40 (Siemens).

Подтверждение образования энтеробактериями бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) проводили с помощью метода «двойных дисков» [4].

Однократное обнаружение коагулазонегативного стафилококка трактовали как контаминацию пробы крови при отборе [5].

В случае выделения от больного в нескольких последовательных пробах крови одного и того же вида микроорганизма для последующего анализа учитывали только первый результат.

При длительном нахождении пациента в отделении реанимации в ряде случаев происходила смена возбудителя. Для анализа учитывались все этиологически значимые патогены.

Нулевую гипотезу об отсутствии различий между набором возбудителей в разные годы проверяли с использованием критерия  $\chi^2$ .

## Результаты исследований

При исследовании 2382 проб крови роста микроорганизмов не обнаружено в 1160 пробах (48,7%). За период с 2009 по 2012 гг. количество проб крови без роста колебалось от 45,9 до 52,1% (табл. 1).

После исключения повторных высевов одного и того же возбудителя от одного пациента, для дальнейшего анализа было отобрано 816 штаммов микроорганизмов, выделенных в 2009—2012 гг. (табл. 2).

В 2009 г. грамположительные возбудители высевались в 51,68% случаев, грамотрицательные — в 38,26%, грибы рода *Candida* — в 7,38% и анаэробные микроорганизмы — в 2,68% случаев. Из грамположительных бактерий чаще всего выделялся золотистый стафилококк (26,2%). Энтерококки встречались в 15,4% случаев. Среди грамотрицательных патогенов преобладали представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб) — 23,5%. Энтеробактерии обнаружены в 14,8% случаев. Ведущими грамотрицательными возбудителями были *Acinetobacter* spp. (14,1%) и *K.pneumoniae* (8,1%).

При анализе структуры возбудителей, выделенных из крови больных реанимационного профиля, за 4 года выявлены изменения в частоте высеваемости основных патогенов. Так, за период с 2009 по 2012 год в общей структуре возбудителей доля грамположительных микроорганизмов уменьшилась с 51,68 до 35,9%, а доля грамотрицательных увеличилась с 38,26 до

Таблица 2. Структура возбудителей, выделенных из крови реанимационных больных в 2009—2012 гг. (%)

Микроорганизмы	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Грамотрицательные бактерии	38,26	46,9	48,8	48,1
<i>Escherichia coli</i>	2,68	3,6	4,4	3,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,05*	9,8	14,8	18,9*
Enterobacteriaceae	4,03	7,7	7,9	4,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	14,09*	14,4	14,8	17,4*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,70	4,6	3,0	2,2
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,34	3,1	3,0	1,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1,0	1,0	0,7
Другие НГОБ	3,36	3,1	0	0
Грамположительные бактерии	51,68	40,2	37,4	35,9
<i>S.aureus</i>	26,17*	21,1	17,2	13,3*
<i>Staphylococcus</i> spp.	7,38	2,6	5,4	10,0
<i>Streptococcus</i> spp.	2,68	2,9	2,5	1,1
<i>Enterococcus</i> spp.	15,44*	14,4	12,3	11,5*
Условно-патогенные грибы	2,68	3,1	1,0	0,7
<i>Candida</i> spp.	7,38*	9,8	12,8	15,2*
Всего штаммов	149	194	203	270

**Примечание.** \* — различия между частотой высеваемости в 2009 г. и 2012 г. статистически достоверны,  $p < 0,00001$ .

48,1%. В два раза увеличилась высеваемость грибов рода *Candida* (с 7,38 до 15,2%). Отмечены достоверные различия ( $p < 0,00001$ ) в частоте высеваемости следующих микроорганизмов:

- уменьшилась частота выделения *S.aureus* (с 26,2 до 13,3%),
- уменьшилась частота высеваемости *Enterococcus* spp. (с 15,4 до 11,5%),
- увеличилась доля *K.pneumoniae* (с 8,1 до 18,9%),
- увеличилась частота высеваемости *Acinetobacter* spp. (с 14,1 до 17,4%).

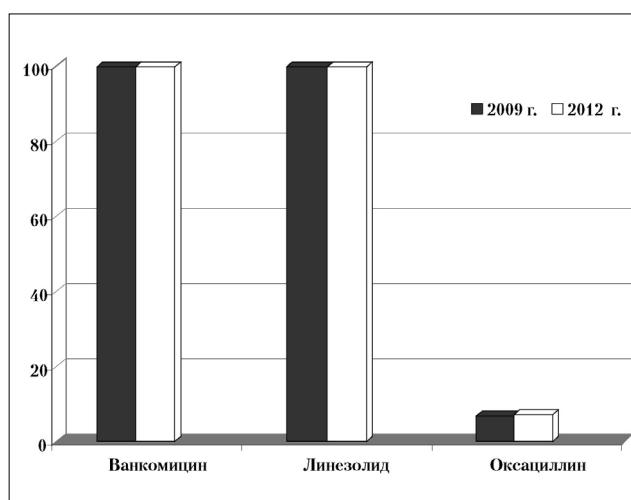
Различия в частоте обнаружения других патогенов были статистически не достоверны.

В 2012 г. проводилась видовая идентификация грибов рода *Candida*. Из 41 штамма грибов, выделенных из крови больных ОРИТ, 75,6% принадлежали к виду *Candida albicans*. Другие виды встречались значительно реже: *C.parapsilosis* — 14,3% (6 штаммов), *C.glabrata* — 7,3% (3 штамма), *C.krusei* — 2,4% (1 штамм).

На рис. 1 представлена чувствительность к антибиотикам *S.aureus*, выделенных из крови больных ОРИТ. Большинство штаммов *S.aureus*, выделенных в 2009 и 2012 гг., были метициллинорезистентные (MRSA) — 93,2 и 92,8% соответственно. Устойчивые к оксациллину штаммы трактовались как резистентные ко всем бета-лактамам антибиотикам. Все штаммы стафилококков были чувствительны к ванкомицину и линезолиду.

На рис. 2 и 3 представлена чувствительность к антибиотикам *K.pneumoniae* и *Acinetobacter* spp.

Все штаммы *K.pneumoniae*, выделенные в 2009—2012 гг. из крови реанимационных больных, являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и трактовались как устойчивые ко всем цефалоспорином III генерации (ЦС III). Количество штаммов, чувствительных к



**Рис. 1.** Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.aureus*, выделенных из крови реанимационных больных в 2009 и 2012 гг. (% чувствительных штаммов).

амикацину в 2009—2012 гг. составляло около 25%, к ципрофлоксацину — не превышало 20%. В 2009 г. все выделенные штаммы *K.pneumoniae* были чувствительны к карбапенемам (меропенему). Обращает на себя внимание, что в 2012 году из 51 штамма *K.pneumoniae*, выделенных из крови больных реанимационного профиля, 4 (7,8%) были устойчивыми к карбапенемам.

Большинство штаммов *Acinetobacter* spp. являлись полирезистентными. В 2009 и 2012 гг. чувствительными к амикацину были только 9,5 и 6,7%, а к ципрофлоксацину — 9,5 и 4,2% штаммов соответственно. Менее половины штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных из крови больных ОРИТ, были чувствительными к карбапенемам. Так, в 2009 году к меропенему были чувствительны 38,1%, а в 2012 году — только 25,5% штаммов *Acinetobacter* spp. Хорошая чувствительность

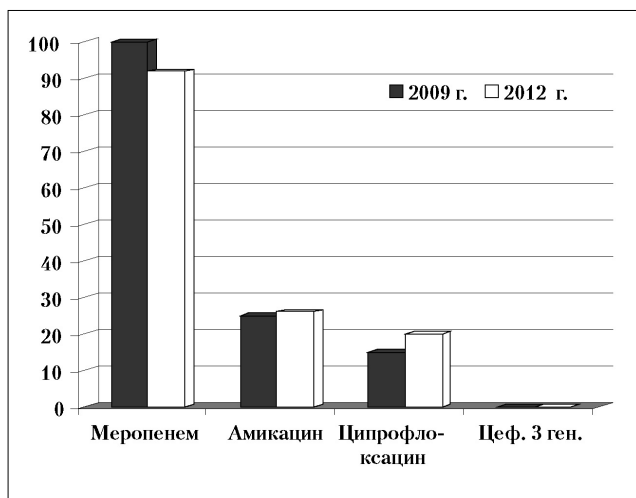


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови реанимационных больных в 2009 и 2012 гг. (% чувствительных штаммов).

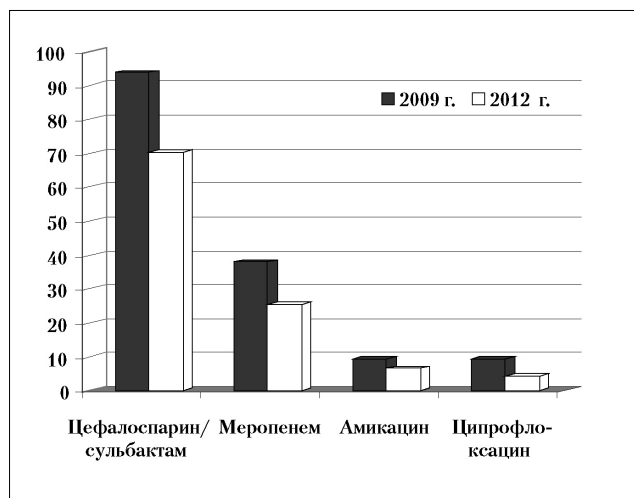


Рис. 3. Чувствительность к антибиотикам *Acinetobacter* spp., выделенных из крови реанимационных больных в 2009 и 2012 гг. (% чувствительных штаммов).

*Acinetobacter* spp. в 2009 году отмечалась к цефоперазону/сульбактаму — 19 из 21 штамма (90,5%). В 2012 г. чувствительными к цефоперазону/сульбактаму были 33 из 47 штаммов (70,2%).

### Обсуждение результатов

По данным различных авторов, высеваемость микроорганизмов из крови пациентов реанимационных отделений составляет 12,6—16,7% [6, 7]. В нашем исследовании около половины исследованных проб крови были с ростом микроорганизмов. Вероятно, это связано с тем, что в нашем стационаре микробиологические исследования проводятся только у наиболее тяжёлых пациентов.

Данные о структуре возбудителей сепсиса у больных реанимационного профиля противоречивы. По результатам ряда исследований грамположительные микроорганизмы остаются наиболее частой причиной сепсиса [7—9]. Другие авторы указывают на ведущую роль грамотрицательных патогенов [6, 10, 11]. Различия в частоте встречаемости патогенов связаны с особенностями контингентов обследованных больных и могут зависеть от географических особенностей, локализации первичного очага инфекции и возраста пациентов.

По данным нашего исследования, за период с 2009 по 2012 годы произошло уменьшение доли грамположительных микроорганизмов в структуре возбудителей сепсиса с 51,68 до 35,9%. При этом почти на 10% увеличилась доля грамотрицательных патогенов (с 38,26 до 48,1%) и в два раза возросла высеваемость грибов рода *Candida* (с 7,38 до 15,2%).

В последние годы многие исследователи отмечают увеличение числа случаев грибкового сепсиса [7—9, 11, 12]. Внедрение новых инвазив-

ных диагностических и лечебных технологий, использование цитостатической и иммуносупрессивной терапии, активное применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия приводят к значительному возрастанию риска развития кандидемии у пациентов ОРИТ. Основными возбудителями кандидемии являются *Candida albicans* (15—60%), *C. parapsilosis* (5—40%), *C. glabrata* (5—25%), *C. tropicalis* (5—15%), *C. krusei* (3—7%) [12]. По данным нашего исследования, в 2012 году три четверти полученных из крови грибов идентифицированы как *C. albicans*. Выделены единичные штаммы *C. parapsilosis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, а *C. tropicalis* у изученного контингента пациентов не обнаружили.

Стойкая тенденция к увеличению числа случаев грибкового сепсиса у пациентов реанимационного профиля представляет серьёзную клиническую проблему, так как при возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 3—30 дней, стоимость лечения — в 1,5—5 раз [12].

Кроме изменения общего соотношения грамотрицательных, грамположительных патогенов и грибов, в последние годы отмечаются различия в частоте высеваемости из крови отдельных видов микроорганизмов. Так, некоторые авторы указывают на увеличение доли *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. в структуре возбудителей сепсиса [7, 10].

По нашим данным, за последние 4 года наметилась тенденция к снижению частоты высеваемости *P. aeruginosa* (с 4,7% в 2009 г. до 2,2% в 2012 г.). Доля *Acinetobacter* spp. в структуре возбудителей сепсиса достоверно увеличилась за этот период времени и составила в 2012 г. 17,4%. Более

чем в два раза за изученный период времени возросла высеваемость *K.pneumoniae* (с 8,1 до 18,9%).

Кроме изменения видового состава патогенов, в последние годы обращает на себя внимание нарастание резистентности к антибиотикам среди возбудителей сепсиса. Во многих европейских странах доля полирезистентных микроорганизмов, выделенных из крови пациентов с сепсисом, превышает 25% [13]. Появление и быстрое распространение в ОРИТ микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью часто связывают с чрезмерным использованием антибиотиков широкого спектра действия. Назначение препаратов с избыточной противомикробной активностью способствует селекции полирезистентных штаммов бактерий и может вести к изменениям в общей структуре возбудителей внутрибольничных инфекций [14].

Возникновение устойчивости микроорганизмов является естественным биологическим ответом на использование антибиотиков. В связи с тем что антибиотики — незаменимый класс препаратов и их применение в современной медицине необходимо, появление устойчивых микроорганизмов является нежелательным явлением антибактериальной терапии.

С начала 1990-х годов отмечается широкое распространение в стационарах всего мира штаммов MRSA. Доля таких штаммов в некоторых учреждениях превышает 60% [7, 13]. По нашим данным, более 90% штаммов *S.aureus*, выделенных из крови больных ОРИТ за период с 2009 по 2012 гг., были MRSA. Вместе с тем в последние годы появились сообщения о снижении заболеваемости инвазивными MRSA инфекциями [13, 15], что связывают с активным внедрением образовательных программ для медицинских работников и более строгим соблюдением принципов инфекционного контроля в стационарах.

15—20 лет назад *Acinetobacter* spp. относили к оппортунистическим патогенам. В последние годы *Acinetobacter* spp. все чаще встречается среди возбудителей внутрибольничных инфекций, особенно в ОРИТ. Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных этим микроорганизмом, являются карбапенемы. Однако в настоящее время в разных странах мира выделяются штаммы, устойчивые к карбапенемам и другим противомикробным препаратам. По данным D. W. Wareham и соавт. [16], за 8 лет доля устойчивых к карбапенемам штаммов *Acinetobacter* spp. увеличилась с 0 до 55%. Факторами риска бактериемии, вызванной множественноустойчивыми штаммами *Acinetobacter* spp., являются наличие у пациентов инфекции респираторного тракта, длительная ИВЛ, наличие внутрисосудистых катетеров, предшествующая бактериемия, вызванная другими возбудителя-

ми [17]. Среди пациентов ОРИТ увеличивается количество больных пожилого и старческого возраста, с тяжелой сопутствующей патологией, сниженным иммунитетом, массивной кровопотерей. Увеличение доли таких пациентов значительно повышает риск развития инфекционных осложнений и сепсиса, вызванных полирезистентными штаммами *Acinetobacter* spp.

Первые БЛРС-продуцирующие штаммы энтеробактерий были выделены во Франции, а затем описаны вспышки внутрибольничных инфекций в стационарах США в 1980-е годы [18]. В настоящее время такие штаммы широко распространены во всем мире и часто характеризуются множественной лекарственной устойчивостью. После внедрения в клиническую практику карбапенемов эти препараты рассматривались как универсальное средство лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Однако через 15 лет после начала активного применения карбапенемов появились устойчивые к ним штаммы энтеробактерий. По данным многих авторов, в последние годы число штаммов карбапенемоустойчивых *K.pneumoniae* возрастает в геометрической прогрессии и может достигать в отдельных ОРИТ 40—50% [7, 13, 18].

В нашем исследовании все штаммы *K.pneumoniae*, выделенные из крови реанимационных больных, продуцировали БЛРС. За период с 2009 по 2012 гг. устойчивость *K.pneumoniae* к карбапенемам увеличилась с 0 до 7,8% и в два раза увеличилась доля *K.pneumoniae* в структуре возбудителей сепсиса. Увеличение числа случаев сепсиса, вызванного *K.pneumoniae*, может быть, как раз связано с появлением госпитальных штаммов, устойчивых к карбапенемам. В случае развития инфекции, вызванной подобными возбудителями, проводимая антибактериальная терапия доступными препаратами оказывается неэффективной. Эксперты придают особое значение проблеме карбапенемоустойчивых возбудителей в связи с отсутствием альтернативных для лечения антибиотиков [18, 19].

## Заключение

Таким образом, полученные нами результаты показывают изменение структуры возбудителей сепсиса у реанимационных больных за 4 года (2009—2012 гг.), увеличение числа случаев кандидемий и бактериемий, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

Активное использование инвазивных диагностических и лечебных процедур, увеличение количества пациентов, находящихся в критическом состоянии, применение антибиотиков с широким, часто избыточным, спектром действия повышают вероятность колонизации, а затем и ин-

фицирования больных полирезистентными госпитальными штаммами микроорганизмов.

Учитывая имеющийся в некоторых клиниках положительный опыт снижения числа случаев тяжёлых инфекций, вызванных полирезистент-

ными возбудителями, необходимо жёсткое соблюдение принципов инфекционного контроля, повышение качества микробиологической диагностики и совершенствование политики применения антибиотиков в стационаре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hall M.J., Williams S.N., DeFrances C.J. et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db62.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db62.pdf)
2. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29: 7: 1303–1310.
3. Sogayar A.M., Machado F.R., Rea-Neto A. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian Intensive Care Units. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26: 5: 425–434.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. — 8th ed. — Wayne, PA: NCCLS, 2003; M02–A8.
5. Tokars J. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 3: 334–341.
6. Hashairi F., Hasan H., Azlan K. et al. An eight-year review of blood culture and susceptibility among sepsis cases in emergency department in North-Eastern Malaysia. *Trop Biomed* 2011; 28: 3: 599–605.
7. Orsini J., Mainardi C., Muzylo E. et al. Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients. *J Clin Med Res* 2012; 4: 6: 371–377.
8. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 6: 701–706.
9. Mitt P., Adamson V., Loivukene K. et al. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *J Hosp Infect* 2009; 71: 4: 365–370.
10. Chen Y.H., Hsueh P.R. Changing bacteriology of abdominal and surgical sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 5: 590–595.
11. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематол трансфузиол* 2007; 52: 1: 11–18.
12. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. М.: 2010; 87.
13. Hajdu A., Kurcz A., Böröcz K. Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant organisms in Hungary, 2005–2010 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20352>
14. Levy S.B. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment. *BMJ* 1998; 317: 7159: 612–613.
15. Kallen A.J., Mu Y., Bulens S. et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005–2008. *JAMA* 2010; 304: 6: 641–648.
16. Wareham D.W., Bean D.C., Khanna P. et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 7: 607–612.
17. Jung J.Y., Park M.S., Kim S.E. et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the Intensive Care Unit. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 228.
18. Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G. et al. Carbapenem-non-susceptible *Enterobacteriaceae* in Europe: conclusions from a meeting of national experts [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19711>.
19. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>