

Ю. И. Ярец¹, Н. И. Шевченко¹, И. А. Славников^{2,3}

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБШИРНЫМИ ОЖОГАМИ В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ И АЛГОРИТМ ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»¹УО «Гомельский государственный медицинский университет»²ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1»³

Представлены результаты динамического микробиологического исследования биоматериала 195 пациентов с обширными ожогами. В зависимости от порядка госпитализации пациентов установлены различия в структуре микробиоты, уровне резистентности к антибиотикам и проявлении патогенных свойств (формирования биопленки, секреции защитных протеаз и факторов агрессии, адгезивной активности, наличия генов вирулентности). Отмечено увеличение частоты совпадений видового состава, особенно по изолятам *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, в 2-х и более видах биоматериала в зависимости от длительности пребывания в отделении реанимации. Полученные результаты определяют дифференцированный подход к выполнению микробиологического обследования и эмпирической стартовой антибактериальной терапии у пациентов с обширными ожогами с необходимостью учета порядка госпитализации. Представлен алгоритм интерпретации результатов посева отделяемого обширных ожогов, учитывающий сроки выполнения исследования, количество бактерий, уровень резистентности, маркеры патогенного потенциала, совпадение видового состава в биоматериалах.

Ключевые слова: обширные ожоги, ESKAPE-патогены, раневой инфекционный процесс, микробиологическое исследование, интерпретация результатов посева.

Y. I. Yarets, N. I. Shevchenko, I. A. Slavnikov

THE RESULTS OF A MICROBIOLOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH EXTENSIVE BURNS IN THE DYNAMICS OF THE COURSE OF BURN DISEASE AND AN ALGORITHM FOR THEIR INTERPRETATION

The results of a dynamic microbiological study of the samples of 195 patients with extensive burns are presented. Depending on the order of hospitalization of patients, differences were found in the structure of the microbiota, the level of resistance to antibiotics and the manifestation of pathogenic properties (biofilm formation, secretion of protective proteases and aggression factors, adhesive activity, the presence of virulence genes). There was an increase in the frequency of matches of the species composition, especially for isolates of *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, in 2 or more types of samples, depending on the length of stay in the intensive care unit. The results obtained determine a differentiated approach to microbiological examination and empirical initial antibiotic therapy in patients with extensive burns with the need to take into account the order of hospitalization. An algorithm for interpreting the results of sowing discharge from extensive burns is presented, taking into account the timing of the study, the number of bacteria, the level of resistance, markers of pathogenic potential, the coincidence of the species composition in biomaterials.

Key words: extensive burns, ESKAPE pathogens, wound infection, microbiological examination, interpretation of culture results.

Инфекционные осложнения представляют собой особую опасность при ожоговой болезни (ОБ), приводя к развитию системного воспалительного ответа, синдрому полиорганной недостаточности и смерти [2]. Воспалительный процесс в зоне ожоговой раны – одна из основных причин местных и общих инфекционных осложнений [7]. Согласно литературным данным, возбудителем инфекции ожоговых ран в ранние сроки после получения травмы (до 5 суток) чаще всего является *Staphylococcus aureus*, в более поздние сроки имеют значение грамотрицательные (Грам(-) бактерии, которые рассматриваются как госпитальные штаммы [10]. Среди бактерий, имеющих наиболее высокую клиническую значимость в условиях стационара, определяют группу ESKAPE, к которым, наряду с *S. aureus*, относят *Enterococcus faecalis/faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, иные представители порядка *Enterobacterales*. Значение этих видов связано со способностью вызывать инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, и приобретать резистентность к антибиотикам [3].

Пострадавшие с обширными ожогами и ОБ требуют проведения антибактериальной терапии, как с профилактической целью, так и для лечения инфекционных осложнений. Эмпирическое назначение антибактериальных препаратов зависит от обширности повреждения, его глубины, стадии ОБ, ее осложнений, а также от возраста пациента, характера и тяжести сопутствующей патологии [4]. Однако не учитывается факт наличия/отсутствия предшествующего этапа госпитализации в районную больницу. Несмотря на кратковременный характер этого этапа (1–4 суток), проводимого для предупреждения развития и углубления ожогового шока, ожоговая рана может колонизироваться госпитальными штаммами, что требует назначение антибактериальной терапии строго в соответ-

ствии с установленной чувствительностью выделенных микроорганизмов.

В течение ОБ существует угроза развития инвазивной раневой инфекции и генерализации инфекционного процесса, что приводит к таким осложнениям как пневмония, сепсис, инфекции мочевыводящих путей и др. Рациональная антибактериальная терапия при этом основывается на результатах выделения микроорганизмов на уровне, превышающем критические величины, с учетом клинико-лабораторных данных. Для раннего предупреждения генерализации инфекции необходима адекватная методология бактериологического исследования, с учетом свойств бактерий, описывающих их патогенный потенциал, что в комплексе с другими микробиологическими характеристиками (количество, уровень резистентности, отношение к группе ESKAPE) может служить критериями этиологической значимости.

Цель: охарактеризовать структуру микробиоты биоматериала пациентов с обширными ожогами и разработать рекомендации по интерпретации результатов микробиологического исследования в динамике течения ОБ.

Материал и методы

Проанализированы результаты микробиологического исследования проб биологического материала (раневое отделяемое, кровь, моча, отделяемое дыхательных путей (ОДП), полученные от 195 пациентов с ОБ (пострадавшие с площадью поверхностных термических ожогов более 15%, глубоких – более 10% от общей площади поверхности тела), находившихся на лечении в отделении реанимации ожогового центра ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» (г. Гомель, Беларусь) в период 2014–2020 гг. Количество проб зависело от динамики течения ОБ, длительности нахождения пациента в отделении реанимации, возникновением местных и системных инфекционных

осложнений. Сроки взятия биоматериала определялись периодами ОБ, требующими проведения интенсивной терапии и хирургических пособий: ожоговый шок, острая ожоговая токсемия (выполнение ранней некрэктомии в сроки: 1–3, 4–6, 7–10 сут-ки), ожоговая септикотоксемия (11–28 сут-ки и далее). Длительность пребывания в отделении реанимации была обусловлена наличием термоингаляционной травмы, требующей респираторной поддержки, сопутствующих заболеваний (повреждений), развитием осложнений ОБ, в том числе, инфекционного генеза.

Микробиологическое исследование ожоговых ран выполняли согласно разработанных нами рекомендаций [14]. Принимая во внимание значительную площадь повреждения кожных покровов, учитывали стадийность изменения клинического статуса ран на различных участках тела пациента, возникающую вследствие «вынужденной» этапности хирургического лечения. Перед выполнением некрэктомии мазок из ран получали из подступного пространства, либо с участка на границе ожоговой раны, покрытой струпом, и окружающей ее кожи. После проведения некрэктомии взятие материала осуществляли с поверхности гранулирующей раны. Раневое отделяемое получали стерильными тампонами, которые прокатывали по площади не менее 4–5 см² в различных областях раны и транспортировали в лабораторию в пробирках с коммерческой средой. Для получения точных данных об этиологических значимых патогенах избегали взятия отделяемого из ран в области рта, промежности, волосистой части головы. При оценке состояния ран учитывали наличие клинических признаков воспаления: отек и гиперемия окружающих тканей; изменение окраски раны; размягчение и раннее отторжение струпа; кровоточивость или обесцвеченность грануляций; геморрагии в подступной ткани; микроабсцессы и гнойные затеки под стру-

пом; углубление некроза, появление зон вторичного некроза, лизис аутодермотрансплантатов.

В качестве респираторного образца у пациентов с ОБ использовали аспират из эндотрахеальной трубки или трахеостомы [9]. Исследование мочи у пациентов с ОБ выполнялось в связи с возможным развитием инфекции мочевыводящих путей, связанной с проведением катетеризации мочевого пузыря. Микробиологический анализ проводили методом секторных посевов, согласно современным рекомендациям для исследования образцов мочи, полученных из функционирующего уретрального катетера [6].

Изоляты, полученные в результате посевов раневого отделяемого, мочи, ОДП представляли в КОЕ/мл. Для последующей статистической обработки группировали изоляты в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл и $> 10^5$ КОЕ/мл. Изоляты из среды обогащения обозначали как «качественное определение».

Для исключения возможности контаминации образцы крови у пациентов с ОБ получали с соблюдением требуемых правил взятия гемокультур (применяли коммерческие флаконы со средами для каждого образца крови; во время каждого исследования использовали 2 образца крови, полученных из разных периферических вен); значимый эпизод бактериемии учитывали при получении одинакового роста в обоих флаконах [8]. Инкубирование проб с кровью проводили в автоматическом гемокультиваторе BacT ALERT3D (BioMerieux, Франция), в случае получения сигнала о наличии роста выполняли бактериоскопию и высев содержимого флакона на питательные среды.

При определении системного характера инфекционного процесса дополнительно ориентировались на результаты общепринятых клинико-лабораторных методов исследования (общий анализ крови, кислотно-основное состояние, значения

прокальцитонина, клинические и инструментальные критерии – гипертермия, частота пульса и дыхания, ментальный статус) с учетом локализации очага воспаления [4].

Учитывая диагноз и состояния пациента с ОБ, риск развития инфекционных осложнений, и с целью разработки рекомендаций по интерпретации результатов микробиологического посева, принимали во внимание все микроорганизмы, выделенные из биоматериала пациентов. У изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* оценивали комплекс фено- и генотипических маркеров, характеризующих патогенный и персистентный потенциал. Определяли антикомплементарную (АКА), антилизотимную (АЛА), антиинтерфероновую (АИА), адгезивную (АА) и протеазную (ПР) активность, способность формировать основное вещество (ОВ) и биомассу (БМ) биопленки. У *S. aureus* учитывали полный комплекс идентификационных признаков: гемолитическую, ПР, лецитиназную, фибринолитическую активность, реакцию плазмокоагуляции и ферментации маннита. Для оценки гипермукоидного фенотипа *K. pneumoniae* проводили «стринг-тест» [14].

В перечень генетических маркеров патогенного потенциала выделенных изолятов включали: гены *icaAD*, *icaBC* (синтез биопленки *S. aureus*); *P. aeruginosa* – *LasI/LasR* и *RhlI/RhlR* (quorum sensing), *algD*, *pslD*, *pelF* (синтез матрикса биопленки), *exoS* и *exoU* (экзотоксины); *K. pneumoniae* – *rpmA* (гипермукоидный фенотип), *fimH* (адгезивная субъединица фимбрии 1 типа); *mrkD* (адгезин фимбрии типа 3), *magA* и *K2A* (K1 и K2 серотипы); *A. baumannii* – *ompA* (фермент инвазии с ДНК-азной активностью), *bar* (белки биопленки), *csuE* (механизм сборки пилей), *abaI* (quorum sensing), *rgaA* (внеклеточный полисахарид биопленки); *E. faecalis* – *gelE* (желатиназа), *fsrABC* (регуляторная система желатиназы), *asa1*, *ase*, *agg* (адгезины), *esp* и *bor* (белки био-

пленки), *ebrABC* и *pil* (формирование пилей) [14].

Определение чувствительности изолятов к антибиотикам проводилось диско-диффузионным на среде Мюллера-Хинтона и с использованием анализаторов VITEK 2 Compact и miniApi (BioMerieux, Франция). При выборе панели антибиотиков, проведении исследования и интерпретации результатов определения чувствительности руководствовались клиническими рекомендациями и стандартами EUCAST 10.0 [1, 5].

При статистическом описании результатов встречаемость признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5), оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент поступления пациентов в отделение реанимации ожогового центра (1–3-е сутки) в 20,5% случаев ($n = 40$) микроорганизмы из всех видов биоматериала не высевались. Из ожоговых ран 155 пациентов выделялись монокультуры (51%, $n = 80$) и ассоциации (49%, $n = 75$). В группе этих пациентов в 12% ($n = 19$) случаев были положительными пробы крови, микроорганизмы высевались только в монокультуре. У пациентов с термоингаляционной травмой ($n = 66$), из ОДП микроорганизмы обнаруживались в 73% случаев ($n = 48$) и были представлены монокультурами (46%, $n = 22$) и ассоциациями (54%, $n = 26$). Результаты посева мочи у 73% пациентов были отрицательными ($n = 113$), у 27% пациентов ($n = 42$) из мочи высевались монокультуры (19%, $n = 8$) и ассоциации микроорганизмов (81%, $n = 34$).

Учитывая наличие положительных результатов посевов в наиболее ранние сроки (1–3-е сутки) от момента поступления пациентов в отделение реанимации ожогового центра, проанализированы особенности выделенной микробиоты в зависимости от порядка госпитализации (таблица 1).

ожоговый центр г. Гомеля (подгруппа 1) сразу после получения ожоговой травмы, характеризовалась преобладанием грамположительных (Грам(+)) бактерий – *S. aureus*, коагулазонегативных стафилококков (coagulase-negative staphylococci – CoNS) – *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. cohnii* ($\chi^2 = 31,56$; $p < 0,001$).

Таблица 1. Особенности микробиоты, выделенной из образцов биоматериала пациентов с обширными ожогами, в зависимости от порядка госпитализации

Показатель	Госпитализация в ожоговый центр из дома машиной скорой помощи в день получения ожоговой травмы (подгруппа 1) (n = 87, 56%)				Предшествующий этап госпитализации в районную больницу с дальнейшим переводом в ожоговый центр в сроки от 1 до 4 суток с момента травмы (подгруппа 2) (n = 68, 44%)			
	Рана (n = 87)	Кровь (n = 10)	ОДП (n = 20)	Моча (n = 20)	Рана (n = 68)	Кровь (n = 9)	ОДП (n = 28)	Моча (n = 22)
	n (%)							
Моно	52 (60)	10 (100)	20 (100) ³	16 (80)	34 (50)	9 (100)	8 (28,6) ³	18 (82)
Микст	35 (40)	0	0	4 (20)	34 (50)	0	20 (71,4) ³	4 (18)
Изоляты, n	130	10	20	24	116	9	53	26
<i>S. aureus</i>	36 (27,7) ¹	0	3 (15)	0	10 (8,6) ¹	0	4 (7,6)	0
CoNS	25 (19,2) ¹	8 (80) ²	5 (25)	6 (25)	13 (11,2) ¹	3 (33,3) ²	6 (11,3)	4 (15,4)
<i>E. faecalis</i>	34 (26,2)	0	6 (30)	10 (41,7)	33 (28,5)	0	8 (15,1)	8 (30,7)
<i>P. aeruginosa</i>	8 (6,2) ¹	0	2 (10)	0	15 (12,9) ¹	2 (22,2)	8 (15,1)	4 (15,4)
<i>A. baumannii</i>	14 (10,8) ¹	0	2 (10)	0	30 (25,9) ¹	4 (44,5)	7 (13,2)	4 (15,4)
<i>S. maltophilia</i>	0	0	0	0	2 (1,7)	0	0	0
<i>K.pneumoniae</i>	5 (3,8)	0	0	0	9 (7,8)	0	5 (9,4)	0
<i>P. mirabilis</i>	2 (1,5)	0	0	0	0	0	2 (3,7)	0
<i>E. cloacae</i>	0	0	0	0	0	0	4 (7,6)	0
<i>E. coli</i>	0	1 (10)	0	0	0	0	3 (5,7)	0
<i>Str. viridans</i>	4 (3,1)	1 (10)	0	0	2 (1,7)	0	0	0
<i>C. albicans</i>	2 (1,5)	0	1 (5)	6 (25)	2 (1,7)	0	4 (7,6)	4 (15,4)
<i>C.non-albicans</i>	0	0	1 (5)	2 (8,3)	0	0	2 (3,7)	2 (7,7)
Качественное определение	84 (64,6) ¹	–	20 (100) ³	10 (41,7)	45 (38,8) ¹	–	22 (41,5) ³	10 (38,5)
$\leq 10^5$ КОЕ/мл	31 (23,9)	–	0	9 (37,5)	25 (21,6)	–	11 (20,8)	9 (34,6)
$> 10^5$ КОЕ/мл	15 (11,5) ¹	–	0	5 (20,8)	46 (39,6) ¹	–	20 (37,7)	7 (26,9)

Примечание: ^{1, 2, 3} – обозначены значимые различия в частоте встречаемости признака для проб раневого отделяемого, крови, ОДП, соответственно.

При наличии у пациентов предшествующего этапа госпитализации микробиота ожоговых ран (подгруппа 2) характеризовалась более высокой частотой встречаемости неферментирующих Грам(–) бактерий (НФБ) – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, а также *Stenotrophomonas maltophilia*. Микробиота ожоговых ран пациентов, которые поступали в специализированный

В 64,6% случаев (n = 84) микроорганизмы выделялись из среды обогащения. В свою очередь, у пациентов, переведенных из других стационаров, микробиота из ожоговых ран чаще выделялась при первичном диагностическом посеве (61,2%, n = 71) в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл (21,6%, n = 25) и $> 10^5$ КОЕ/мл (39,6%, n = 46) ($\chi^2 = 27,48$; $p < 0,001$) (таблица 1).

На момент поступления в отделение реанимации у 19 пациентов (12%) были получены положительные пробы крови. При этом в подгруппе 1 все выделенные из крови микроорганизмы были представлены CoNS, а в подгруппе 2 чаще обнаруживались НФБ ($\chi^2 = 10,25$; $p = 0,01$).

Частота встречаемости различных видов микроорганизмов в ОДП у пациентов с термоингаляционной травмой существенно не различалась в зависимости от порядка госпитализации. Однако в подгруппе 2 отмечался более широкий спектр видов, представленный порядком *Enterobacteriales* (*K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*). В подгруппе 1 из ОДП микроорганизмы выделялись только в монокультуре из среды обогащения. В подгруппе 2 чаще определялись смешанные культуры (71,4%, $n = 20$, $\chi^2 = 24,49$; $p < 0,001$), в 58,5% случаев (31 изолят) – при первичном посеве в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл (20,8%, $n = 11$)

и $> 10^5$ КОЕ/мл (37,7%, $n = 20$) ($\chi^2 = 20,33$; $p < 0,001$).

Из образцов мочи пациентов преимущественно высевались представители Грам(+) бактерий: CoNS, *E. faecalis*, также обнаруживались грибы *Candida albicans* и *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) (таблица 1). Значимых различий в качественном и количественном составе микробиоты мочи в зависимости от порядка госпитализации пациентов не отмечалось.

Анализ микробиологических характеристик изолятов, полученных из биоматериала пациентов, показал существенные различия в зависимости от порядка госпитализации, которые касались уровня резистентности к антибиотикам и проявления патогенных свойств: формирования биопленки, уровня секреции защитных протеаз и факторов агрессии, степени АА, наличия генетических детерминант вирулентности (таблица 2).

Таблица 2. Микробиологические характеристики изолятов бактерий, выделенных из биологического материала пациентов

Признак (характеристика)	Подгруппа 1	Подгруппа 2	χ^2 ; p
	n (%)		
	n = 39	n = 14	
<i>S. aureus</i> (n = 53)			
icaAD+/icaBC+ (синтез адгезина)	39 (100)	11 (78,5)	8,86; 0,029
ОВ 2,3	0 (0)	10 (71,4)	34,34; < 0,001
БМ 2,3	39 (100)	9 (64,3)	15,38; < 0,001
Отсутствие реакции гемолиза	0 (0)	6 (16,2)	18,85; < 0,001
Отсутствие лецитовителлазной активности	0 (0)	5 (13,5)	15,38; < 0,001
Отсутствие ферментации маннита на агаре	0 (0)	2 (5,4)	5,79; 0,016
Фибринолитическая активность	9 (23,1)	9 (64,3)	7,8; 0,005
Протеазная активность	39 (100)	8 (57,1)	18,85; < 0,001
АКА 2,3	2 (5,1)	11 (78,5)	29,45; < 0,001
АА 2,3	39 (100)	8 (57,1)	18,85; < 0,001
АЛА 2,3	2 (5,1)	11 (78,5)	29,45; < 0,001
АИА 2,3	0 (0)	10 (71,4)	34,34; < 0,001
Цефокситин (s)	29 (74,4)	0 (0)	22,56; < 0,001
Гентамицин (s)	39 (100)	9 (64,3)	15,38; < 0,001
Левифлоксацин (s)	39 (100)	11 (78,6)	8,86; 0,029
Моксифлоксацин (s)	39 (100)	14 (100)	–
Ванкомицин, тигециклин, линезолид (s)	39 (100)	39 (100)	–
<i>E. faecalis</i> (n = 99)	n = 50	n = 49	
gelE+ (синтез желатиназы)	15 (30)	45 (91,8)	39,23; < 0,001
fsrABC+ (регуляторная система желатиназы)	15 (30)	45 (91,8)	39,23; < 0,001
asa1+ (синтез адгезина)	6 (12)	43 (87,8)	56,81; < 0,001

Признак (характеристика)	Подгруппа 1	Подгруппа 2	χ^2 ; p
	n (%)		
	n = 50	n = 49	
<i>E. faecalis</i> (n = 99)			
agg+ (синтез агрегационной субстанции)	3 (6)	33 (67,3)	40,25; < 0,001
esp+ (синтез белков биопленки)	8 (16,3)	41 (83,7)	45,34; < 0,001
ase+ (синтез адгезина к коллагену)	5 (10)	34 (69,4)	36,56; < 0,001
bor+ (синтез белков биопленки)	50 (100)	49 (100)	–
ebpABC+ (синтез адгезинов)	50 (100)	49 (100)	–
pil+ (образование пилей)	50 (100)	49 (100)	–
ОВ 2,3	5 (10)	43 (87,8)	59,90; < 0,001
БМ 2,3	30 (75,7)	31 (63,3)	0,11; 0,74
АА 2,3	8 (16)	40 (81,6)	42,25; < 0,001
АКА 2,3	0 (0)	30 (61,2)	43,48; < 0,001
АЛА 2,3	0 (0)	35 (71,4)	54,69; < 0,001
АИА 2,3	0 (0)	30 (61,2)	43,48; < 0,001
Ампициллин (s)	48 (96)	46 (93,8)	0,23; < 0,001
Гентамицин (s)	45 (90)	17 (34,7)	32,34; < 0,001
Норфлоксацин (s)	50 (100)	18 (36,7)	46,05; < 0,001
Стрептомицин (s)	50 (100)	22 (44,9)	37,50; < 0,001
Ванкомицин, тигециклин, линезолид, тейкопланин (s)	50 (100)	49 (100)	–
<i>P. aeruginosa</i> (n = 39)	n = 10	n = 29	
LasI+/LasR+, RhlI+/RhlR+ (гены QS)	8 (80)	29 (100)	6,11; 0,01
algD+ (формирование альгината биопленки)	9 (90)	27 (93)	0,10; 0,75
pelF+ (синтез полисахарида биопленки)	4 (40)	19 (65,5)	1,95; 0,16
pslD+ (синтез полисахарида биопленки)	2 (20)	16 (55,2)	3,61; 0,06
exoU+ (экзотоксин)	0 (0)	15 (51,7)	8,19; < 0,01
exoS+ (экзотоксин)	0 (0)	10 (34,5)	4,64; 0,03
ОВ 2,3	1 (10)	22 (75,8)	13,33; < 0,001
БМ 2,3	5 (50)	24 (82,7)	4,08; 0,04
АА 2,3	3 (30)	26 (89,6)	13,52; < 0,001
Протеазная активность	2 (20)	25 (86,2)	15,30; < 0,001
АКА 2,3	0 (0)	26 (86,6)	26,21; < 0,001
АЛА 2,3	2 (20)	18 (62,0)	5,13; 0,02
АИА 2,3	0 (0)	21 (72,4)	15,69; < 0,001
Колистин (s)	10 (100)	29 (100)	–
Пиперациллин/тазобактам (s)	4 (40)	0 (0)	12,93; < 0,01
Цефепим (s)	6 (60)	2 (6,9)	12,53; < 0,01
Цефтазидим (s)	8 (80)	4 (13,8)	15,30; < 0,001
Амикацин (s)	9 (90)	5 (20,7)	16,67; < 0,001
Тобрамицин (s)	9 (90)	3 (10,3)	21,58; < 0,001
Ципрофлоксацин	6 (60)	3 (10,3)	10,06; < 0,001
Имипенем, меропенем (s)	10 (100)	9 (31)	13,79; < 0,001
<i>A. baumannii</i> (n = 61)	n = 16	n = 45	
abaI+ (синтез молекул системы QS)	14 (87,5)	43 (95,5)	1,23; 0,27
pgaA+ (синтез полисахарида биопленки)	16 (100)	45 (100)	–
ompA+ (синтез фактора инвазии)	6 (37,5)	42 (93,3)	21,58; < 0,001
csuE+ (регуляция механизма сборки пилей)	15 (93,8)	45 (100)	2,86; 0,09
bar+ (синтез белков биопленки)	4 (25)	38 (84,4)	19,13; < 0,001
ОВ 2,3	2 (12,5)	38 (84,4)	26,62; < 0,001
БМ 2,3	4 (25)	34 (75,5)	12,63; < 0,01
АА 2,3	2 (12,5)	30 (66,7)	13,66; < 0,001
Протеазная активность	0 (0)	20 (43,9)	10,41; 0,001
АКА 2,3	0 (0)	22 (48,9)	12,03; < 0,001
АЛА 2,3	0 (0)	22 (48,9)	12,03; < 0,001

Признак (характеристика)	Подгруппа 1	Подгруппа 2	χ ² ; p
	n (%)		
<i>A. baumannii</i> (n = 61)	n = 16	n = 45	
АИА 2,3	0 (0)	24 (53,3)	13,84; < 0,001
Колистин (s)	16 (100)	45 (100)	–
Ципрофлоксацин (s)	8 (50)	3 (7)	14,75; < 0,001
Амикацин (s)	10 (62,5)	8 (17,8)	11,16; < 0,001
Тобрамицин (s)	14 (87,5)	10 (22,2)	20,73; < 0,001
Имипенем, меропенем (s)	16 (100)	8 (17,8)	32,89; < 0,001
<i>K. pneumoniae</i> (n = 19)	n = 5	n = 14	
fimH (адгезин фимбрии 1 типа)	5 (100)	14 (100)	–
mrkD (адгезин фимбрии 3 типа)	5 (100)	12 (85,7)	0,76; 0,38
rmpA (гипермукоидный фенотип)	0 (0)	10 (71,4)	4,75; 0,03
K2A (K1 серотип)	1 (20)	4 (28,6)	0,13; 0,72
magA (K2 серотип)	1 (20)	6 (42,8)	0,78; 0,37
Положительный «стринг-тест»	0 (0)	10 (71,4)	4,75; 0,03
ОВ 2,3	1 (20)	12 (85,7)	7,36; < 0,01
БМ 2,3	1 (20)	14 (100)	13,44; < 0,001
АА 2,3	2 (40)	14 (100)	9,45; 0,002
Протеазная активность	0 (0)	6 (42,9)	2,97; 0,08
АКА 2,3	1 (20)	10 (71,4)	3,79; 0,05
АЛА 2,3	0 (0)	8 (57,1)	4,68; 0,03
АИА 2,3	0 (0)	6 (42,9)	2,97; 0,08
Пиперациллин/тазобактам (s)	5 (100)	5 (35,7)	5,79; 0,016
Тикарциллин/клавуланат (s)	5 (100)	6 (42,8)	4,68; 0,03
Левифлоксацин (s)	5 (100)	2 (14,3)	11,02; < 0,001
Цефтазидим (s)	5 (100)	4 (28,6)	7,14; 0,01
Цефепим (s)	5 (100)	4 (28,6)	7,14; 0,01
Амикацин (s)	5 (100)	6 (42,8)	4,68; 0,03
Тобрамицин (s)	5 (100)	6 (42,8)	4,68; 0,03
Имипенем, меропенем (s)	5 (100)	11 (78,6)	1,21; 0,27

Примечание: 2,3 – обозначение для умеренной и выраженной степени активности признака; s – обозначение для чувствительности изолята к антибактериальному препарату.

Более высокий уровень резистентности, в том числе наличие резистентности к 3-м и более антибиотикам, образование биопленки и наличие персистентных свойств (АЛА, АКА, АИА), высокая АА и ПР активность позволяют предполагать госпитальное происхождение изолятов, выделенных из биоматериала пациентов подгруппы 2. Другими признаками госпитальных штаммов являются присутствие некоторых генов, контролирующих проявление важных патогенных свойств. Так, в подгруппе 2 большинство изолятов *K. pneumoniae* (71,4%, n = 10) относились к K1 и K2 капсульным типам, обладали геном rmpA, определяющим гипермукоидный фенотип, и имели положительный «стринг-тест». Указанные признаки являются бимар-

керами гипервирулентных *K. pneumoniae* [12]. Среди изолятов *P. aeruginosa* встречались носители генов *exoS* (34,5%, n = 10) и *exoU* (51,7%, n = 15). Активность *exoS* направлена на нарушение цитоскелета и подавление фагоцитоза *P. aeruginosa*, что позволяет патогену персистировать в организме [15]. Наиболее вирулентные штаммы *P. aeruginosa* продуцируют экзотоксин *exoU*, обладающий фосфолипазной активностью и вызывающий клеточную гибель. Токсическое действие *exoU* направлено против фагоцитов и на преодоление эпителиального барьера, что способствует бактериальной диссеминации [17]. В подгруппе 2 у изолятов *A. baumannii* чаще (93,3%, n = 42) детектировался ген *ompA*, контролирующий синтез фермента инвазии

с ДНКазной активностью, который обеспечивает прямое повреждение хромосомной ДНК и запускает апоптоз эпителиальных клеток [13]. Присутствие факторов патогенности характеризует клинические штаммы *E. faecalis* и отличает их от *E. faecalis*, выделенных из нормальной микрофлоры кишечника и окружающей среды [16]. В подгруппе 2 с более высокой частотой (91,8%, $n = 45$) обнаруживались *E. faecalis*, имеющие гены *gelE* и *fsrABC*, контролирующие синтез желатиназы – фактора инвазии и инактивации системы комплемента [16]. Также эти *E. faecalis* характеризовались присутствием генов, определяющих связь с коллагеном и колонизацию тканей (*ase*), а также адгезию (*asa1*, *agg*) и синтез белков биопленки (*esp*).

Одним из признаков, определяющих госпитальное происхождение изолятов, считают изменение метаболической активности бактерий, которое происходит в условиях применения антибактериальных средств и других методов лечения [11]. Примером является нарушение идентификационных свойств у *S. aureus*, выделенных из биологического материала пациентов подгруппы 2, – реакции гемолиза, лецитиназной, ПР активности, ферментации маннита на соответствующих плотных питательных средах (таблица 2).

Наличие госпитальных штаммов в раневом отделяемом пациентов подгруппы 2 может быть обусловлено техническими дефектами при наложении повязок на ожоговые раны, а также возможным отсутствием эффективных средств для местного лечения ожогов на предшествующем этапе госпитализации. Термоингаляционная травма сопровождается воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева различной степени выраженности (эндоbronхитом), что, совместно с инвазивными лечебно-диагностическими мероприятиями (фибробронхоскопия, интубация с последующей искусственной вентиляцией легких), создает условия для заселения дыхательных путей микроорганизмами. Катетеризация

центральных кровеносных сосудов и мочевого пузыря также являются сопутствующими факторами проникновения бактерий в другие локусы макроорганизма [2].

В подгруппе 1 у изолятов определялась высокая или практически полная чувствительность к антибиотикам, отсутствовала или была низкой способность формировать ОВ биопленки и секретировать факторы персистенции (АЛА, АКА, АИА), выявлялась низкая АА, ПР активность (для *E. faecalis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) и более низкая частота встречаемости некоторых генов вирулентности. Изоляты *S. aureus* проявляли полный комплекс идентификационных признаков, реже характеризовались фибринолитической активностью (таблица 2). Это позволяет предположить, что бактерии, выделенные из биоматериала пациентов подгруппы 1, являются представителями комменсальной микрофлоры. Также не исключена возможность попадания микроорганизмов из окружающей среды на поверхность дефектов кожи при получении ожоговой травмы и оказания медицинской помощи на этапе транспортировки в ожоговый центр. Необходимо отметить, что в подгруппе 1 при выделении микроорганизмов из нескольких локусов организма пациента, качественный состав бактерий не совпадал. В свою очередь, в подгруппе 2 в 20,5% случаев (14 пациентов) наблюдалось совпадение видового состава изолятов, преимущественно для Грам(-) бактерий – *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и при выделении в составе смешанных культур, состоящих из 2-х–3-х видов.

Таким образом, определенные микробиологические характеристики изолятов (высокая чувствительность к антибиотикам, отсутствие персистентных свойств и некоторых генов вирулентности, выделение только из среды обогащения) являются критериями контаминации. Это не предполагает необходимости проведения микробиологического исследования у пациентов, госпитализированных в наиболее

ранние сроки (1–3 сутки) после получения ожоговой травмы, при отсутствии предшествующего этапа стационарного лечения. Выполнение микробиологических посевов в ранние сроки после поступления пострадавших в специализированный ожоговый центр рекомендуется при наличии предшествующего этапа госпитализации. Это обосновано высокой частотой выделения потенциальных патогенов (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) с первичного диагностического посева, обладающих резистентностью, в том числе к 3-м и более антибиотикам. Фенотипические (образование биопленки, персистентные свойства, уровень АА, идентификационные признаки) и генотипические (присутствие некоторых генов вирулентности) маркеры (таблица 2) являются дополнительными критериями этиологической значимости, особенно при выделении изолятов в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл, в составе смешанных культур и из нескольких видов биоматериала. При отсутствии клинико-лабораторных признаков воспаления указанные микробиологические критерии рекомендуется использовать в качестве «маркеров тревоги», что особенно важно на раннем этапе течения ожоговой травмы для прогнозирования возможного развития инфекционных осложнений.

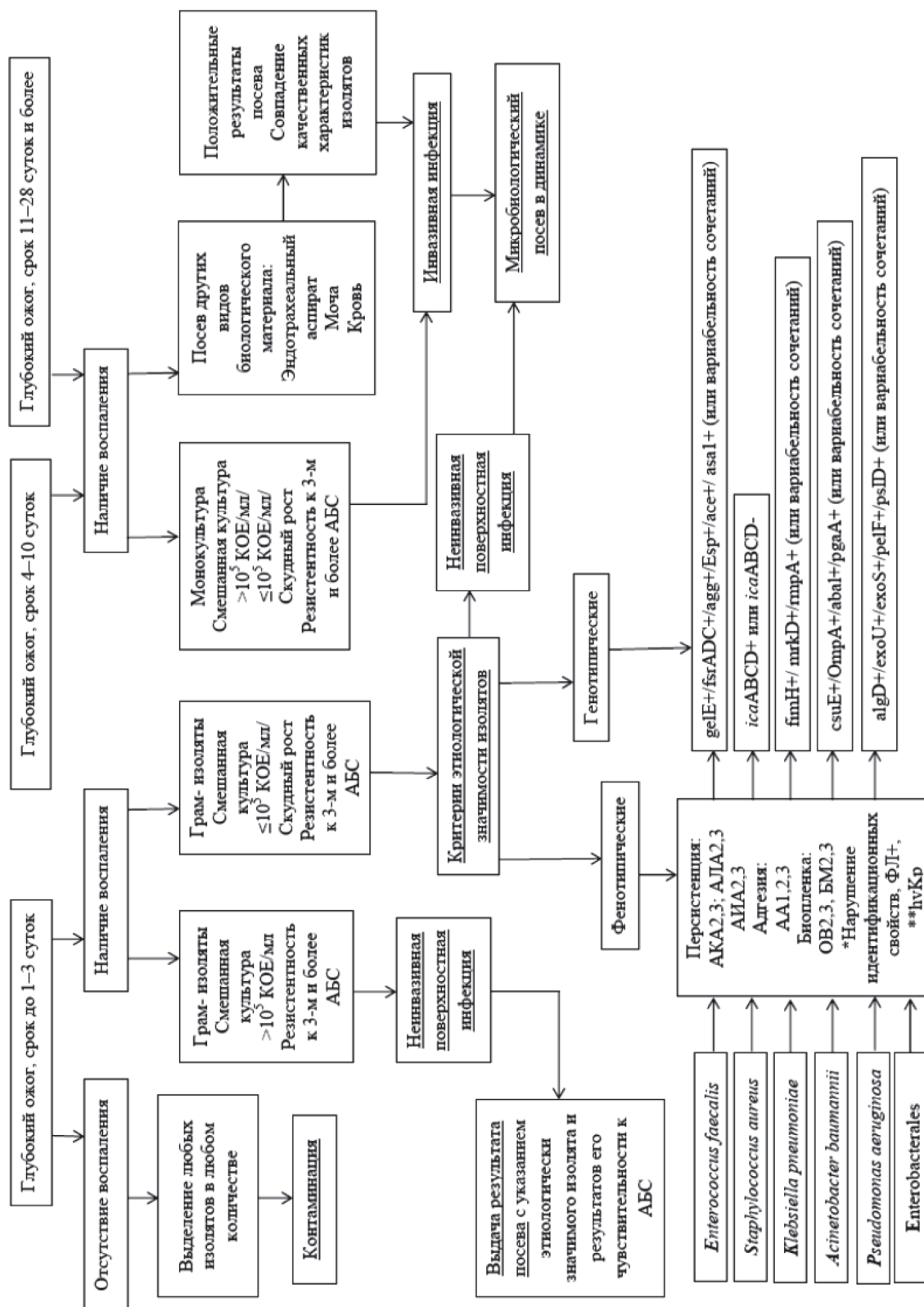
Частота совпадений видового состава микробиоты, выделенной из различных видов биоматериала пациентов, увеличивалась в зависимости от длительности пребывания в отделении реанимации. При этом для сроков 4–6 и 7–10 суток этот параметр был практически одинаковым и составлял 30,0% (35 пациентов) и 33,6% (36 пациентов), а при увеличении продолжительности пребывания до 11–28 суток и более 29 суток – до 57,7% (56 пациентов) и 65,0% (13 пациентов), соответственно ($\chi^2 = 24,49$; $p < 0,001$).

Наиболее часто совпадения микробиологической структуры выявлялись для раневого отделяемого и мочи – 31,0% случаев ($n = 22$) на 4–10 сутки и 21,4% ($n = 12$)

на 11–28 сутки, 23,1% ($n = 3$) для ≥ 29 суток; для раневого отделяемого и ОДП – 15,5% случаев ($n = 11$) на 4–10 сутки и 23,2% ($n = 13$) на 11–28 сутки, 23,1% ($n = 3$) на ≥ 29 сутки. В более поздние сроки пребывания пациентов в отделении реанимации (11–28 суток, ≥ 29 суток) микроорганизмы, выделенные из раневого отделяемого, мочи, ОДП в 14,7% ($n = 10$) – 17,7% ($n = 12$) случаев были аналогичны таковым в крови. С увеличением длительности нахождения пациентов в отделении реанимации снижалась частота выявления в нескольких видах биологического материала *E. faecalis* (с 16% до 5%), грибов *C. albicans* и *C. non-albicans* (с 24% до 2,5%). *P. aeruginosa* одновременно высевалась с наиболее высокой частотой: 40% случаев на 4–10 сутки и 50% случаев на 11–28 сутки и более. Совпадения по изолятам *K. pneumoniae* регистрировались только после 10-х суток пребывания в отделении реанимации, достигая 25% на сроках ≥ 29 суток. Частота совпадений по изолятам *A. baumannii* варьировала от 17% (4–6 сутки, 11–28 суток) до 32% (7–10 сутки и ≥ 29 суток).

Выделение совпадающих изолятов в количестве $> 10^5$ КОЕ/м, характеризующихся резистентностью к 3-м и более антибиотикам, фенотипическими (образование биопленки, персистентные свойства, уровень АА) и генотипическими (присутствие некоторых генов вирулентности) маркерами, сочеталось с системными клинико-лабораторными проявлениями инфекционного процесса. Совпадения по изолятам *S. aureus*, CoNS, а также другим представителям порядка Enterobacterales (*K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *E. amnigenes*) и НФБ (*S. maltophilia*) отсутствовали во все сроки пребывания пациентов в отделении реанимации.

Результаты представленного исследования явились основанием для разработки алгоритма интерпретации результатов посева отделяемого обширных глубоких ожогов, представленного на рисунке 1 [14].



* – нарушение идентификационных свойств *Staphylococcus aureus*; ** hvKp – гипервирулентный тип *K. pneumoniae* (гипермукоидный фенотип/fimH+/mrkD+/rpmA+)

Рисунок 1. Алгоритм интерпретации результатов посева отделяемого обширных глубоких ожогов

Таким образом, полученные результаты определяют дифференцированный подход к выполнению микробиологического обследования и эмпирической стартовой антибактериальной терапии у пациентов с обширными ожогами с необходимостью учета порядка госпитализации в специализированное отделение ожоговой реанимации. При интерпретации результатов микробиологического исследования и определении этиологической значимости изолятов, полученных в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл и при качественном определении, рекомендуется учитывать уровень резистентности к антибиотикам, а также фено- и генотипические маркеры патогенного потенциала видов ESKAPE, что, в том числе, может быть использовано в качестве «маркеров тревоги» генерализации инфекции. Особое значение необходимо придавать совпадениям видовой структуры в 2-х и более видах биоматериала пациентов.

Источник финансирования

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

1. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf> Дата доступа 10.07.2023.
2. Жилинский Е.В., Часнойть А.Ч., Алексеев С.А., Дорошенко Г.В. Анализ летальности, основных прогностических факторов и осложнений среди пациентов с ожоговой травмой. Медицинские новости. 2014;11:87–91.
3. Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? Терапевтический архив. 2023;95(1):90–95. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202040>
4. Клинические рекомендации. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов», 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/687_1 Дата доступа: 10.07.2023 г.
5. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2015. Режим доступа: адрес: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>. Дата доступа 10.07.2023.
6. Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н. и соавт. Клинические рекомендации. Бактериологические анализ мочи, 2014. Режим доступа: <https://fedlab.ru/upload/medialibrary/d6f/kochetov-ag.-klin.-rek.-kld.-2014-bakteriologicheskij-analiz-mochi.pdf>. Дата доступа 10.07.2023.
7. Митряшов К.В., Шаркова В.А., Усов В.В., Максема И.Г., Грибань П.А. Разнообразие микробных сообществ ожоговых ран. Журнал «Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе». 2021;1:42–46.
8. О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 29 дек. 2015 г., № 1301. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza-baza-nra.php?ELEMENT_ID=331878. Дата доступа: 07.07.2023.
9. Под ред. Гельфанда Б.Р. Проценко Д.Н., Белоцерковского Б.З. Российские национальные рекомендации. Нозокомиальная пневмония у взрослых. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с.
10. Под ред. Гельфанда Б.Р., Козлова Р.С., Кубышкина В.А., Хачатряна Н.Н. Российские национальные рекомендации. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. 2-ое изд. доп. – М., 2015. 109 с.
11. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Гурьев А. С., Маянский Н. А. Стратегии выживания бактерий в условиях контакта с антибиотиками. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (2): 116–121. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121>
12. Чеботарь И.В. Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А. Почему Klebsiella pneumoniae становится лидирующим оппортунистическим патогеном. КМАХ. 2020;22(1):4–19. <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.1.4-19>.
13. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. Вестник РАМН. 2014;9–10:39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>

14. Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Славников И.А., Мартинков В.Н., Рожко А.В., Дундаров З.А. Метод количественного определения микробиоты раневого отделяемого и оценки ее этиологической значимости: инструкция по применению. Утверждена М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23 дек 2022 № 013-0422 / – Гомель, 2022. – 17 с.

15. Jia J., Wang Y., Zhou L., Jin S. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* toxin ExoS effectively induces apoptosis in host cells. *Infection and immunity*. 2006;74(12):6557-6570. <https://doi.org/10.1128/IAI.00591-06>

16. Krawczyk B., Wityk, P., Gałęcka M., Michalik M. The many faces of *Enterococcus* spp.–commensal, probiotic and opportunistic pathogen. *Microorganisms*. 2021;9:1900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091900>

17. Sato H., Frank D.W. ExoU is a potent intracellular phospholipase. *Molecular microbiology*. 2004;53(5):1279–1290. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04194.x>

References

1. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. (in Russ.). Available at: <http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf> Accessed July 10, 2023.

2. Zhylinski E.V., Chasnoits A.C., Alekseev S.A., Doroshenko G.V. Analysis of lethality, main prognostic factors and complications in burn patients. *Meditsinskie novosti*. 2014;11:87–91. (in Russ.).

3. Kisil OV, Gabrielyan NI, Maleev VV. Antibiotic resistance – what can be done? A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):90–95. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202040> (in Russ.).

4. *Klinicheskie rekomendacii. Ozhogi termicheskie i himicheskie. Ozhogi solnechnye. Ozhogi dyhatel'nyh putej. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Obiedinenie kombustsiologov «Mir bez ozhogov»*, 2021. (in Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/687_1 Accessed: 10.07.2023.

5. *Clinical recommendations. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents*, 2015. (in Russ.). Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>. Accessed July 10, 2023.

6. Kozlov R.S., Menshikov V.V., Michaylova V.S., Shulyak B.F., Dolgich T.I., Kruglov A.N. et al. Clinical recommendations. Bacteriological analysis of urine, 2014. (in Russ.). Available at: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/d6f/kochetov-ag.-klin.-rek._kld.-2014-bakteriologicheskij-analiz-mochi.pdf Accessed July 10, 2023.

7. Mitryashov K.V., Sharkova V.A., Usov V.V., Maksema I.G., Griban P.A. Diversity of microbial com-

munities burns wound. *The Journal of Emergency surgery of I.I. Dzhaneldidze*. 2021;1:42-46. (in Russ.).

8. *O merah po snizheniju antibakterial'noj rezistentnosti mikroorganizmov: prikaz M-va zdravooohranenija Resp. Belarus'*, 29 dek. 2015 g., № 1301. (in Russ.). Available at: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=331878. Accessed: 07.07.2023.

9. Gelfand B.R., Protchenko D.N., Belotserkovsky B.Z., eds. Russian national recommendations. Nosocomial pneumonia in adults. 2nd ed., rev. and add. – M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo», 2016, 176 p. (in Russ.).

10. Gelfand B.R., Kozlov R.S., Kubyshkin V.A., Khachatryan N.N., eds. Russian national recommendations. Surgical infections of the skin and soft tissues. 2nd ed., rev. – M., 2015. 109 p. (in Russ.).

11. Chebotar I. V., Bocharova Yu. A., Gur'ev A. S., Mayansky N. A. Bacteria survival strategies in contact with antibiotics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020;65(2): 116-121 (in Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121>.

12. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Podoprighora I.V., Shagin D.A. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *CMAC*. 2020;22(1):4–19. (in Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmac.2020.1.4-19>.

13. Chebotar I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhailovich V.M., Mayanskiy N.A. *Acinetobacter*: microbiological, pathogenetic and resistant properties. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;9–10:39–50. (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>

14. Yarets Yu.I., Shevchenko N.I., Slavnikov I.A., Martinkov V.N., Rozhko A.V., Dundarov Z.A. Metod kolichestvennogo opredeleniya mikrobioty ranevogo otdeljaemogo i ocenki ee jetiologicheskoy znachimosti: instrukcija po primeneniju. Utverzhdjena M-vom zdravooohranenija Resp. Belarus' 23 dek 2022 № 013-0422. – Gomeľ, 2022. – 17 s. (in Russ.).

15. Jia J., Wang Y., Zhou L., Jin S. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* toxin ExoS effectively induces apoptosis in host cells. *Infection and immunity*. 2006;74(12):6557-6570. (in Russ.). <https://doi.org/10.1128/IAI.00591-06>

16. Krawczyk B., Wityk, P., Gałęcka M., Michalik M. The many faces of *Enterococcus* spp.–commensal, probiotic and opportunistic pathogen. *Microorganisms*. 2021;9:1900. (in Russ.) <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091900>

17. Sato H., Frank D.W. ExoU is a potent intracellular phospholipase. *Molecular microbiology*. 2004;53(5):1279–1290. (in Russ.). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04194.x>

Поступила 13.07.2023 г.