

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

А.А. Витик¹ , Н.П. Шень¹ , Н.В. Суханова² , Л.Н. Пыленко² 

¹ Кафедра анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Тюмень, Россия

² ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия

В настоящей статье представлены результаты ретроспективного анализа 70 историй болезни пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильной больницы в 2016 году. Корреляционный анализ показал, что пожилой или старческий возраст не являлся фактором генерализации инфекционного процесса. Вместе с тем было выявлено, что осложненное течение инфекционного процесса достоверно и тесно коррелирует с тяжелой сопутствующей патологией ($r = 0,58$; $p < 0,05$), наличием онкологического процесса ($r = 0,37$; $p < 0,05$) и предшествующими госпитализациями или оперативными вмешательствами ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Принципиально новым в исследовании явилось выделение среди не оказывающих влияние на генерализацию инфекционного процесса таких факторов, как сахарный диабет и травматичные оперативные вмешательства.

- **Ключевые слова:** генерализация инфекционного процесса, предикторы, факторы риска, сопутствующая патология

Для корреспонденции: Шень Наталья Петровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Тюмень, Россия; e-mail: nataliashen@rambler.ru

Для цитирования: Витик А.А., Шень Н.П., Суханова Н.В., Пыленко Л.Н. Предикторы развития сепсиса и септического шока. Вестник интенсивной терапии. 2017;3:63–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-63-68

Поступила: 08.03.2017

PREDICTORS OF THE GENERALIZATION OF INFECTIOUS PROCESS

A.A. Vitik¹ , N.P. Shen¹ , N.V. Sukhanova² , L.N. Pylenko² 

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Objectives. This article provides results of the retrospective analysis of the medical records of the patients treated at the septic ICU. **Results.** The basic predictors of the generalization of infectious process, their authenticity and statistical significance are revealed using bilateral paired rank correlation analysis. **Conclusion.** Pointing out such factors as elderly and senile age, diabetes mellitus and traumatic operations among factors which do not affect the generalization of the infectious process was totally new in the study.

- **Keywords:** the generalization of infectious process, predictors, risk factors, concomitant diseases

For correspondence: Natalia P. Shen — MD, professor, chairman of department of anesthesiology and resuscitation of the institute of continuous professional development Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; e-mail: nataliashen@rambler.ru

For citation: Vitik AA, Shen NP, Sukhanova NV, Pylenko LN. Predictors of the Generalization of Infectious Process. Intensive Care Herald. 2017;3:63–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-3-63-68

Received: 08.03.2017



Введение. С каждым годом не теряет своей актуальности проблема тяжелого течения хирургических инфекций в отделениях анестезиологии и реанимации, что связано с высоким уровнем антибиотикорезистентности как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, циркулирующей в ОРИТ [1–3]. Исследование, проведенное в 2001 г. Российским центром Международной группы по изучению бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, в частности чувствительности нозокомиальных штаммов,

показало, что наибольшей активностью по отношению к тестируемым штаммам обладал имипенем. Уже тогда обращал на себя внимание высокий уровень резистентности *P. aeruginosa* к гентамицину, тобрамицину и тикарциллину. Из 5 полирезистентных штаммов 4 были выделены в Гематологическом научном центре РАМН от пациентов, находящихся на плановой госпитализации по поводу очередного курса полихимиотерапии [4]. В 2006 г. Т.Х. Тимохина и соавт. [1] отметили, что госпитальные штаммы

обладают более выраженным адаптивным потенциалом по сравнению с природными, что определяет их агрессивность и выживаемость в неблагоприятных условиях. Возрастает актуальность клостридиальной флоры, которая часто ассоциирована с осложнениями и неблагоприятным прогнозом [5].

В течение последнего десятилетия наблюдается повышение антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов и к карбапенемам, что сопровождается в различных регионах или ростом заболеваемости сепсисом (по данным Е.А. Четверниной и соавт.) на 8–13 % в год [3], или отсутствием ее снижения. Известно, что в большинстве случаев тяжелые инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами бактерий, сопровождаются более высокой частотой летальных исходов. Между тем не только микроорганизм, но и макроорганизм, его свойства, ответственны за генерализацию и осложненное течение инфекционного процесса, в том числе не дренированный хирургический очаг [6, 7]. В ряде исследований отмечается наличие целой группы предикторов развития сепсиса и септического шока. По большинству позиций как диагностики, так и лечения достигнуто согласие среди большой когорты международных экспертов. Между тем значительное число аспектов по-прежнему имеет относительно слабую поддержку, о чем свидетельствуют некоторые положения современного международного руководства по сепсису и септическому шоку [8].

До сих пор нет единства в понимании формирования антибиотикорезистентности. Так, J.A. Hopkins [9], наряду с неадекватной эмпирической антибактериальной терапией у пациентов с антибиотикорезистентным возбудителем инфекции, в качестве предикторов приводит также пожилой или старческий возраст, тяжелую сопутствующую патологию (хроническую сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и дыхательную недостаточность, сахарный диабет, онкологическую патологию). Длительную терапию глюкокортикоидами, цитостатиками, прием антибактериальных препаратов в предшествующие 3–6 мес., перенесенные операции на сердце и сосудах и наличие в анамнезе госпитализаций в стационар в течение 3–6 мес., предшествующих настоящей госпитализации, также считают предикторами неблагоприятного прогноза [8, 10].

J.S. Solomkin и соавт. [11] для пациентов с интраабдоминальной инфекцией предложили предиктивные критерии неудачи контроля источника инфекционного процесса: задержка первоначального оперативного вмешательства более чем на 24 ч, тяжесть состояния по шкале APACHE II ≥ 15 баллов, пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология, низкий уровень альбумина, избыточная масса тела, онкологический процесс, степень распространенности перитонита при интраабдоминальной инфекции, невозможность адекватной санации очага инфекции. Также к группе риска осложненного течения инфекционного процесса относят пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом [12]. Установлено, что развитию инфекции также способствуют гипоксия (ишемия) и нарушение взаимодействия между центральной нервной и иммунной системой [13, 4].

Таблица 1

Клинические предикторы дестабилизации состояния при интраабдоминальной инфекции [12, 13, 14]

№ п/п	Клинические предикторы
1.	Задержка оперативного вмешательства (> 24 ч)
2.	Тяжесть состояния (APACHE II ≥ 15 баллов)
3.	Возрастной фактор
4.	Коморбидность и расстройство органной функции
5.	Низкий уровень альбумина
6.	Нарушенный нутритивный статус
7.	Распространенный перитонит или интраабдоминальная инфекция
8.	Неадекватная хирургическая санация очага инфекции
9.	Онкологические заболевания

Большая роль в современных исследованиях отводится биомаркерам [14, 12] (табл. 1). Тем не менее поиск предикторов инфекционных осложнений не утрачивает своей актуальности как в целом в интенсивной терапии, так и в ее отдельных областях.

Обращает на себя внимание малое число публикаций, посвященных проблеме прогнозирования развития сепсиса и септического шока у пациентов, уже находящихся в ОРИТ. Так, в 2016 г. были опубликованы данные [15], посвященные прогнозированию согласно критериям «Сепсис-3», опирающемуся на ретроспективные данные. Целью авторов было составление прогноза развития сепсиса и септического шока на основе минимального набора переменных из электронных данных медицинских записей. Сравнение эффективности этого подхода с существующими системами оценки показало, что такие простые данные, как уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура, сатурация и уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго, могут обладать высокой диагностической ценностью в созданной компьютерной модели для прогнозирования сепсиса за небольшой промежуток времени до его начала (1–4 ч). Недостатком предложенной модели является ее недоступность для «ручного» подсчета, кроме того, начало сепсиса является сложным и дискуссионным понятием.

Также в 2017 г. опубликовано пилотное исследование, где прогнозирование развития сепсиса у пациентов отделений реанимации осуществлялось с помощью маркеров активации тромбоцитов [16]. В регрессионный анализ между тем было включено большое число переменных, в том числе оценка по интегральным шкалам (SOFA). Основные результаты этого исследования касаются четкой взаимосвязи между уровнями фибриногена у пациентов с циркулирующими тромбоцитами (тромбоциты-Fg), измеренными при поступлении пациентов в отделение реанимации, и появлением сепсиса, независимо от исход-

ных клинических характеристик пациента. В частности, исследование показало, что для пациентов с показателем по SOFA ≥ 8 и уровнем циркулирующих тромбоцитов выше 50 предсказывался сепсис с высокой степенью точности. Важно отметить, что никакой другой стандартный параметр гемостаза не показал аналогичной прогностической ценности, как тромбоцит-Fg. К сожалению, пока таких исследований довольно мало и большинство из них являются пилотными.

Цель исследования. Выбор наиболее достоверных предикторов развития сепсиса и септического шока у пациентов с локальной инфекцией в период пребывания в отделении реанимации интенсивной терапии гнойно-септического профиля.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе отделения анестезиологии и реанимации № 2 Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени. Проведен ретроспективный анализ 70 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение за период с 1.01.2016 по 15.12.2016 и находившихся в нем на лечении более 48 ч. Критерием включения было пребывание в палате реанимации не менее суток. Анализировались такие факторы, как возраст, коморбидность, тяжесть состояния при поступлении и диагноз, наличие предшествующих госпитализаций и приемов антибактериальных препаратов в ближайшие 90 дней до госпитализации и в течение настоящей госпитализации, результаты бактериологических исследований биологических сред организма и признанные маркеры сепсиса и воспаления (уровень лейкоцитов, температурная реакция, прокальцитониновый тест, выраженность и структура полиорганной дисфункции и т. д.). Органная дисфункция констатировалась на основании обновлений 2016–2017 гг. [10]. Диагноз «сепсис» и «септический шок» устанавливали в соответствии с определениями, рекомендуемой концепцией «Сепсис-3» [8]. Данный диагноз устанавливался у всех пациентов во время пребывания в отделении реанимации, в ряде случаев критерии септического шока соблюдали частично, без определения лактата. В условиях отсутствия общепринятых критериев иммунодефицита, о его наличии заключали при снижении уровня лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и гипотермии (температура тела ниже 36°C при отсутствии физических методов охлаждения). В назначении антибактериальных препаратов руководствовались справочником по антимикробной терапии [17]. Для статистической обработки данных использован пакет программ Statistica 6.0. В ходе исследования выполнен двухсторонний парный ранговый корреляционный анализ (Спирмена), позволивший выделить наиболее значимые предикторы осложненного течения инфекционного процесса у пациентов гнойно-септического отделения реанимации. Значимость корреляции расценивали следующим образом: до 0,3 — слабая связь; от 0,3 до 0,5 — умеренная связь; от 0,5 до 0,7 — значительная связь; от 0,7 до 0,9 — сильная связь; от 0,9 до 1,0 — очень сильная связь. Значимым считали уровень $p < 0,05$.

Таблица 2

Структура факторов риска в анализируемой группе пациентов, $n = 70^*$

Факторы риска	Частота, n	Частота, %
Тяжелая сопутствующая патология (сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность)	35	50 %
Предшествующие госпитализации и (или) операции	30	42,8 %
Предшествующий прием антибактериальных препаратов	28	40 %
Возраст старше 65 лет	22	31,4 %
Онкологические заболевания	13	18,6 %
Перенесенные в настоящую госпитализацию операции на сердце и (или) сосудах	11	15,7 %
Сахарный диабет	10	14,3 %
Приобретенный и (или) врожденный иммунодефицит	9	12,8 %
Прием цитостатиков и (или) гормонов	8	11,4 %

* Возможно сочетание нескольких факторов у одного пациента.

Результаты исследования. В отобранной группе из 70 пациентов местный инфекционно-воспалительный процесс осложнился развитием сепсиса и септического шока у 24 пациентов, что составило 34,2 %. Все случаи развивались в стационаре, в палате реанимации. Первичный очаг наиболее часто был локализован в легких — 26 больных (37,2 %), на втором месте были органы средостения — 24 пациента (34,3 %), на третьем — инфекция кожи и мягких тканей (гангрены конечностей) — 14 больных (20 %), наименьшую группу составили пациенты с инфекционным процессом в брюшной полости — 6 больных (8,5 %).

Структура факторов риска, верифицированных у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2. На первом месте среди них (50 %) была тяжелая сопутствующая патология, такая как хроническая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность (ХСН (NYHA 3–4), ХОБЛ с гиперкапнией). На втором — предшествующие (в ближайший год), нередко неоднократные (42,8 %) эпизоды госпитализации, с применением антибактериальных препаратов (40 % случаев). Третье место среди факторов риска занял пожилой и старческий возраст (31,4 %): согласно критериям ВОЗ, от 65 лет и старше люди относятся к группе пожилых и от 75 лет и старше — старческого возраста. Также имели место такие факторы, как онкологические заболевания (18,6 %), перенесенные оперативные вмешательства на сердце и сосудах (15,7 %), сахарный диабет (14,3 %), приобретенный или врожденный иммунодефицит (12,8 %), чаще всего обусловленный ВИЧ-инфекцией, и прием гормонов или цитостатиков (11,4 %) в связи сопутствующей патологией ревматологического профиля.

Таблица 3

Анализ значимости различных факторов риска осложненного течения инфекционного процесса

Факторы риска	Расчетные данные	
	Коэффициент корреляции, <i>r</i>	Уровень значимости, <i>p</i>
Тяжелая сопутствующая патология (сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность)	0,587	< 0,05
Возраст старше 65 лет	0,187	> 0,05
Сахарный диабет	0,232	> 0,05
Прием цитостатиков и (или) гормонов	0,187	> 0,05
Онкологические заболевания	0,373	< 0,05
Предшествующий прием антибактериальных препаратов	0,533	< 0,05
Предшествующие госпитализации и (или) операции	0,668	< 0,05
Приобретенный и (или) врожденный иммунодефицит	0,362	< 0,05
Перенесенные в настоящую госпитализацию операции на сердце и (или) сосудах	0,216	> 0,05

С целью определения фактической степени параллелизма между выявленными факторами и развитием сепсиса и септического шока, а также оценки тесноты установленной связи, был определен коэффициент ранговой (двухсторонней парной) корреляции Спирмена (табл. 3).

Как показали результаты корреляционного анализа, пожилой или старческий возраст сам по себе не явился фактором генерализации инфекционного процесса в данной когорте пациентов, что представилось для авторов исследования принципиально новым результатом, отличным от традиционного мнения. Вместе с тем были получены и ожидаемые результаты: развитие сепсиса и септического шока в значительной степени коррелировало с тяжелой сопутствующей патологией ($r = 0,58$; $p < 0,05$), наличием онкологического процесса ($r = 0,37$; $p < 0,05$) и предшествующими госпитализациями или оперативными вмешательствами ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Предшествующий госпитализации прием антибактериальных препаратов также явился статистически значимым предиктором. Коэффициент корреляции Спирмена (r) составил 0,533 ($p < 0,05$).

Нахождение пациента в стационаре приводит к постепенной колонизации одного или нескольких локусов организма госпитальными штаммами микроорганизмов. Применение антибактериальных препаратов уменьшает количество внебольничных (так называемых «диких») штаммов, в том числе и штаммов нормальной микрофлоры человека, тем самым ускоряя колонизацию, а затем и инвазию антибиотикорезистентными микроорганизмами. Таким образом, при повторной госпитализации высок риск возникновения инфекционного процесса, который может быть вызван антибиотикорезистентным штаммом микроорганизма, возможно, даже не соответствующим характерной для данного медицинского учреждения внутрибольничной флоре.

К достоверным предикторам также можно было отнести наличие у пациентов онкологических заболеваний ($r = 0,37$; $p < 0,05$) и приобретенного или врожденного

иммунодефицита ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Наличие тяжелой сопутствующей патологии, онкологических заболеваний, иммунодефицитных состояний при присоединении нозокомиальной инфекции приводит к быстрому истощению компенсаторных и защитных механизмов организма и развитию синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса.

Наличие в анамнезе пациента сахарного диабета, приема цитостатиков и (или) гормонов, перенесенных в настоящую госпитализацию травматичных операций на сердце и сосудах не имело прямой связи с генерализацией процесса. Коэффициент Спирмена с генерализацией процесса составил 0,232, 0,187 и 0,216 соответственно, зависимость признаков статистически незначима ($p > 0,05$).

Обсуждение. Успешное использование любого терапевтического агента может быть скомпрометировано потенциальным развитием толерантности к этому воздействию с момента его первого использования. Это справедливо для препаратов, используемых при лечении бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций. В исследовании, проведенном авторами, подчеркнута сложность и многогранность процессов, которые способствуют возникновению и распространению антибиотикорезистентности в частности и неудовлетворительных результатов лечения в целом. Эффективная профилактика и борьба с развитием резистентности является первоочередной задачей интенсивной терапии осложнений, связанных с инфекцией [18, 19]. Большинство международных, национальных и региональных ассоциаций специалистов по борьбе с инфекцией признают эту серьезную проблему [2, 7, 8, 18]. Было выдвинуто много резолюций и рекомендаций, написаны многочисленные отчеты, но безуспешно: развитие устойчивости к антибиотикам сохраняется.

Полученные в результате ретроспективного анализа данные позволили выявить достоверные предикторы осложненного течения инфекционного процесса у пациентов гнойно-септического отделения анестезиологии и реани-

магии. Ими (по убывающей степени значимости) явились: предшествующие данной госпитализации оперативные вмешательства или любое другое стационарное лечение, имевшее место в течение года до исследованного случая, тяжелая сопутствующая патология (сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность), предшествующий (в период 90 дней до госпитализации) прием антибактериальных препаратов, приобретенный или врожденный иммунодефицит и онкологические заболевания.

Использование антибактериальных препаратов уменьшает количество представителей нормальной микрофлоры человека, значимость которой трудно переоценить. Между тем микробиота кишечника человека сама по себе является резервуаром генов устойчивости к антибиотикам, на сегодняшний день мало известно об их разнообразии и богатстве внутри кишечника, и анализ формирования генетически детерминированной устойчивости находится на пике современных исследований [20, 21]. Именно поэтому одним из перспективных направлений на сегодняшний день признано изучение нормальной микробиоты человеческого организма и создание на ее основе принципиально новых лекарственных препаратов — пробиотиков нового поколения, способных формировать устойчивость к колонизации и устранять потенциальных патогенов, связанных с инфекцией, полученной в результате медицинских вмешательств [21].

Помимо формирования антибиотикорезистентности, важную роль в развитии неблагоприятных исходов и послеоперационных осложнений, по данным литературы, играют пожилой или старческий возраст пациентов и иммуносупрессия [22, 23], а также травматичность оперативного вмешательства и сама техника проведения операции [24, 25]. В нашем исследовании ни фактор возраста, ни травматичность операции не определяли риск развития послеоперационных осложнений, что явилось не только новым, но и обнадеживающим результатом для формирования показаний к оперативным вмешательствам, включая объемные и травматичные, у пациентов пожилого и старческого возраста. Определяющими в этом случае будут, по-видимому, являться вышеуказанные факторы — наличие или отсутствие коморбидности и так называемой «предлеченности» пациентов.

Заключение. Из результатов проведенного исследования следует, что предикторами возможного развития сепсиса и септического шока в период пребывания в ОРИТ являются: наличие тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повторные в анамнезе госпитализации в стационар, том числе с выполнением оперативных вмешательств, предшествующий прием антибактериальных препаратов. Кроме того, было установлено, что развитие сепсиса и септического шока ухудшало результаты лечения, значительно увеличивало риск развития неблагоприятного исхода. Полученные данные позволяют стратифицировать подход к пациентам, назначая им адекватную и эффективную терапию заболевания. Безусловно, выявление факторов риска сепсиса требует анализа временного фактора — длитель-

ности заболевания, несвоевременности хирургического лечения, что является перспективной задачей, вставшей перед авторами на ближайший период времени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Шень Н.П. — научное руководство, редактирование статьи; Витик А.А. — набор и обработка материала, написание статьи; Суханова Н.В., Пыленко Л.Н. — руководство процессом интенсивной терапии, помощь в сборе материала.

ORCID авторов

Витик А.А. — 0000-0002-0585-3489

Шень Н.П. — 0000-0002-3256-0374

Суханова Н.В. — 0000-003-3767-8950

Пыленко Л.Н. — 0000-0002-7079-6556

Литература/References

1. Тимохина Т.Х., Варницына В.В., Паромова Я.И., Курлович Н.А., Кашуба Э.А. и др. Адаптивный потенциал *St. aureus* при госпитальных инфекциях. Медицинская наука и образование Урала. 2006; 2: 94–103. [Timohina T.H., Varnitsyna V.V., Paromova Ya.I., Kurlovich N.A., Kashuba E.A. et al. Adaptivnyj potencial *St. aureus* pri gospital'nyh infekciyah. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2006; 2: 94–103. (In Russ)]
2. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13(4): 294–303. [Rudnov V.A., Bel'skij D.V., Dekhnich A.V. Infekcii v ORIT Rossii: rezul'taty nacional'nogo mnogocentrovogo issledovaniya. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2011; 13(4): 294–303. (In Russ)]
3. Четвернина Е.А., Абрамовских О.С., Савочкина А.Ю., Торопова Л.Р., Молчанова И.В. Частота распространения антибиотикорезистентных штаммов среди микроорганизмов, выделенных от больных сепсисом. Медицинский академический журнал. 2016; 4: 94–95. [Chetvernina E.A., Abramovskikh O.S., Savochkina A.Yu., Toropova L.R., Molchanova I.V. Chastota rasprostraneniya antibiotikorezistentnyh shtamov sredi mikroorganizmov, vydelennyh ot bol'nyh sepsisom. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2016; 4: 94–95. (In Russ)]
4. Беденков А.В., Решедько Г.К., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Ортенберг Э.А. и др. Чувствительность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из крови. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001; 3 (прил. 1): 9–10. [Bedenkov A.V., Reshed'ko G.K., Krechikova O.I., Klyasova G.A., Ortenberg E.A. et al. Chuvstvitel'nost' nozokomial'nyh shtamov *Pseudomonas aeruginosa*, vydelennyh iz krovi. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2001; 3 (pril. 1): 9–10. (In Russ)]
5. Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S., Valiquette L. Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. PLoS One. 2014; 9(6): e98400. Published online 2014 Jun 4.
6. Moucha C.S., Clyburn T., Evans R.P., Prokuski L. Modifiable risk factors for surgical site infection. J. Bone Joint Surg. Am. 2011; 93(4): 398–404.
7. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство: под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”», 2013. [Sepsis: klassifikaciya, kliniko-diagnosticheskaya koncepciya i lechenie: prakticheskoe rukovodstvo: ed. V.S. Savel'ev, B.R. Gelfand. 3rd ed. M.: ООО «Izdatel'stvo “Medicinskoe informacionnoe agentstvo”», 2013. (In Russ)]
8. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic

- Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
9. *Hopkins J.A., Lee J.C., Wilson S.E.* Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection. *Am. Surg.* 1993; 59(12): 791–796.
 10. *Al-Khafaji A.H., Pinsky M.R.* Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Sepsis. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/169640-treatment>. Updated: Mar 07, 2017. (Дата обращения: 10.03.2017.)
 11. *Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., Rodvold K.A., Goldstein E., Baron E.J. et al.* Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Complicated Intra-abdominal Infection Guidelines*. *CID*. 2010; 50(2): 133–164.
 12. *Limper M., de Kruif M.D., Duits A.J., Brandjes D.P., van Gorp E.C.* The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J. Infect.* 2010; 60(6): 409–416. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.016.
 13. *Shim R., Wong C.H.Y.* Ischemia, Immunosuppression and Infection — Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(1): 64.
 14. *Rodgers G.L., Mortensen J., Fisher M.C., Lo A., Cresswell A., Long S.S.* Predictors of infectious complications after burn injuries in children. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2000; 19(10): 990–995.
 15. *Desautels T., Calvert J., Hoffman J., Jay M. et al.* Monitoring Editor: Gunther Eysenbach. Prediction of Sepsis in the Intensive Care Unit With Minimal Electronic Health Record Data: A Machine Learning Approach. Reviewed by Gordon Bernard, Craig Coopersmith, and Jean-Louis Vincent. *JMIR Med. Inform.* 2016; 4(3): e28. doi: 10.2196/medinform.5909.
 16. *Layos N., Delierneux C., Hego A. et al.* Sepsis prediction in critically ill patients by platelet activation markers on ICU admission: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2017; 5(1): 32. doi: 10.1186/s40635-017-0145-2.
 17. *Козлов Р.С., Дехнич А.В.* Справочник по антимикробной терапии: выпуск 3. Смоленск: МАКМАХ, 2013. [Kozlov R.S., Dekhnich A.V. *Spravochnik po antimikrobnj terapii: vypusk 3*. Smolensk: MAKMAH, 2013. (In Russ)].
 18. *Davies J., Davies D.* Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010; 74(3): 417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
 19. *Allen H.K., Donato J., Wang H.H., Cloud-Hansen K.A. et al.* Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(4): 251–259.
 20. *Hu Y., Yang X., Qin J., Lu N., Cheng G. et al.* Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2151. doi: 10.1038/ncomms3151.
 21. *Pamer E.G.* Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science*. 2016; 352(6285): 535–538. doi: 10.1126/science.aad9382.
 22. *Polanczyk C.A., Marcantonio E., Goldman L., Rohde L.E., Orav J. et al.* Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134(8): 637–643.
 23. *Saad A.M., Czul F., Sakuraba A., Rubin D.T., Cohen R.D.* Age of Diagnosis is Associated with Disease Presentation and Therapeutic Complications in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22(5): 1027–1031. doi: 10.1097/MIB.0000000000000732.
 24. *Meeuwis M.A., de Jongh C., Roukema J.A. et al.* Technical errors and complications in orthopaedic trauma surgery. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2016; 136: 185–193. doi: 10.1007/s00402-015-2377-5.
 25. *McMahon J.D., MacIver C., Smith M., Stathopoulos P., Wales C. et al.* Postoperative complications after major head and neck surgery with free flap repair — prevalence, patterns, and determinants: a prospective cohort study. *Br. J. Oral. Maxillofac Surg.* 2013; 51(8): 689–695. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.04.015.