

Стратегия и тактика антибактериальной терапии госпитальных инфекций в настоящее время: уроки прошедшей пандемии COVID-19

*С. Д. МИТРОХИН¹, А. В. АЛЕШКИН², А. А. ГАЛИЦКИЙ¹, А. С. ШКОДА¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Present Strategy and Tactics of Antibacterial Therapy for Hospital Infections: Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic

*SERGEY D. MITROHIN¹, ANDREY V. ALESHKIN², ANTON A. GALITSKY¹, ANDREY S. SHKODA¹

¹ City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

² G. N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Резюме

На фоне прошедшей пандемии новой коронавирусной инфекции в России был отмечен значительный рост продаж антибактериальных препаратов в аптечной сети и закупок их лечебными учреждениями системы здравоохранения РФ. Микробиологический мониторинг, проведённый в «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ» (Москва) в 2020–2021 гг., выявил наличие актуальной проблемы, заключающейся в том, что от пациентов с инфекциями, связанными с медицинской помощью (ИСМП), теперь выделялись в основном грамотрицательные бактерии, в пуле которых преобладали штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Как показали фармакоэкономические исследования, проведённые авторами, стоимость одного курса целенаправленной антибактериальной терапии ИСМП в таком случае могла возрастать в 6–12 раз по сравнению с аналогичным курсом терапии при отсутствии выделения как MDR-штаммов, так и XDR-штаммов госпитальных патогенов. Для того, чтобы добиться снижения себестоимости разработанных и применяемых авторами схем антибактериальной терапии, параллельно с разработкой эффективных схем антибактериальной терапии ИСМП, вызванных MDR/XDR-патогенами, проводилось и другое исследование, являющееся продолжением работы по созданию и совершенствованию схем биотерапии ИСМП, а именно разработка схем персонализированной фаготерапии пациентов с госпитальной пневмонией, вызванной штаммами бактерий с МЛУ. В результате полученных авторами данных была предложена и апробирована концепция персонализированного подхода к фаготерапии различных нозологических форм ИСМП у пациентов многопрофильного стационара, обусловленных госпитальными патогенами с МЛУ. В результате использования данной методики эффективность фаготерапии различных нозологических форм ИСМП в «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ», вызванной MDR и XDR-штаммами госпитальных возбудителей, повысилась на 30%, а эффективность стартовой схемы антибиотикотерапии, составила >70%. Экономический эффект от сочетания антибиотикотерапии и фаготерапии («бустертерапия») составил >3 000 000 руб. по сравнению с применением только одних антибиотиков при лечении больных с ИСМП, вызванных MDR/XDR-штаммами госпитальных патогенов.

Ключевые слова: ИСМП; госпитальные штаммы с МЛУ; персонализированная фаготерапия; сочетанная антибиотико/фаготерапия ИСМП

Для цитирования: Митрохин С. Д., Аleshкин А. В., Галицкий А. А., Шкода А. С. Стратегия и тактика антибактериальной терапии госпитальных инфекций в настоящее время: уроки прошедшей пандемии COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (9–10): 72–78. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-72-78>.

Abstract

A significant increase in sales of antibacterial drugs in pharmacies and their purchases by medical institutions of the Russian Healthcare System was observed against the background of the past pandemic of a novel coronavirus infection in Russia. Microbiological monitoring that was carried out at City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov (Moscow) in 2020–2021, revealed a pressing problem — primarily gram-negative bacteria, with a predominance of multidrug-resistant (MDR) strains, were isolated from patients with healthcare-associated infections (HAIs). As shown by

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Саляма Адиля, 2/44,

ГКБ № 67, г. Москва, Россия, 123423.

E-mail: s_mitrokhin@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 2/44 Salyam Adil st., City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow, 123423 Russia.

E-mail: s_mitrokhin@mail.ru

pharmacoeconomic studies conducted by the authors, the cost of one course of targeted antibacterial therapy for HAI in this case could increase by 6–12 times compared to a similar course of therapy in the absence of both MDR strains and XDR strains of hospital pathogens. In order to achieve a reduction in the cost of antibacterial therapy developed and used by the authors, in addition to the development of effective antibacterial therapy regimens for HAIs caused by MDR/XDR pathogens, another study was carried out as a continuation of the work on creating and improving biotherapy regimens for HAIs, namely the development of personalized phage therapy regimens for patients with hospital-acquired pneumonia caused by MDR bacterial strains. Based on the data obtained, the concept of a personalized approach to phage therapy of various nosological forms of HAIs caused by hospital-acquired MDR pathogens in patients of a multidisciplinary hospital was proposed and tested. As a result of this approach, the effectiveness of phage therapy for various nosological forms of HAIs caused by MDR and XDR strains of hospital pathogens in City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov increased by 30%, and the effectiveness of the initial antibiotic regimen was >70%. The economic effect of the combination of antibiotic therapy and phage therapy («booster therapy») amounted to >3,000,000 rubles, compared with the use of antibiotics alone in the treatment of patients with HAIs caused by MDR/XDR strains of hospital pathogens.

Keywords: HAI; MDR hospital strains; personalized phage therapy; combined antibiotic/phage therapy for HAIs

For citation: Mitrokhin S. D., Aleshkin A. V., Galitsky A. A., Shkoda A. S. Present strategy and tactics of antibacterial therapy for hospital infections: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (9–10): 72–78. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-72-78>.

Введение

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2. Вызывает очень серьёзное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в России был отмечен значительный рост продаж антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90% пациентов с COVID-19 получали антибиотики, (в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты) как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Вне всякого сомнения, сложившаяся ситуация поспособствовала значительному росту антимикробной резистентности и имеет серьёзные неблагоприятные последствия в настоящее время. Необоснованная антибактериальная терапия, массово назначавшаяся пациентам с COVID-19 привела к развитию ряда нежелательных явлений (например, появлению штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)), которые могут значительно ухудшить прогноз состояния пациента, а порой и привести к развитию жизнеугрожающих последствий [1].

В настоящее время среди штаммов микроорганизмов, демонстрирующих МЛУ, различают [2]:

- MDR — возбудители с множественной лекарственной устойчивостью — резистентные к трём и более классам антибиотиков;

- XDR — возбудители с существенной/экстремальной лекарственной устойчивостью — резистентные ко всем, кроме одного или двух классов антибиотиков;

- PDR — возбудители, устойчивые ко всем известным классам препаратов — панрезистентные возбудители.

Нами ранее были опубликованы результаты исследования [1], где были приведены данные микробиологического мониторинга, проведённого врачами микробиологической лаборатории «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ» (Москва) в период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.). Микробиологический мониторинг, проведённый в указанный временной период, выявил наличие актуальной проблемы в нашем стационаре — существенные изменения в больничном пуле бактериальных патогенов, заключающиеся в том, что возбудителями ИСМП оказались грамотрицательные бактерии, в пуле которых присутствовали как MDR-штаммы, так и XDR-штаммы.

Ранее нами также были опубликованы материалы, посвящённые как реализации различных медицинских программ и технологий, направленных на снижение риска появления, накопления и распространения в госпитальной среде стационара MDR или XDR-штаммов бактерий, вызывающих ИСМП [3], так и разработке локальных протоколов как эмпирической, так и целенаправленной антибактериальной терапии тяжёлой внебольничной и госпитальной пневмоний у больных на фоне проходящей пандемии COVID-19 (с учётом высокого риска циркуляции в стационаре MDR/XDR-штаммов бактерий) [1].

В табл. 1 представлены фармакоэкономические аспекты лечения ИСМП у пациентов, стратифицированных с учётом риска MDR/XDR-штаммов бактерий и грибов — по СКАТ [2]. Из данных, представленных в этой таблице видно, что стоимость одного курса терапии антибиотиками у па-

Таблица 1. Фармакоэкономические аспекты лечения ИСМП, вызываемых как штаммами без приобретённой резистентности к антибиотикам, так и MDR/ XDR-штаммами бактерий

Table 1. Pharmacoeconomic aspects of the treatment of HAIs caused by strains without acquired antibiotic resistance and MDR/XDR strains of bacteria

Тип пациента/ Стартовая терапия (по СКАТ)	Суточная стоимость схемы, руб.	Тип пациента/ альтернативная терапия (по СКАТ)	Суточная стоимость схемы, руб.
Тип I	2300,0	Тип I	6594,0
Тип II	4647,0	Тип II	8350,0
Тип IIIa	14394,0	Тип IIIa	22394,0
Тип III b	18778,0	Тип III b	26424,0
Тип IV	27038,0	Тип IV	39627,0

Таблица 2. Статистические и фармакоэкономические показатели антимикробной фармакотерапии ИСМП в отделениях ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова (2020–2022 гг.)

Table 2. Statistical and pharmacoeconomic indicators of antimicrobial pharmacotherapy for HAIs in the departments of the City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov (2020–2022)

Показатели	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Число больных	59560	66032	71337
Средний объём (DDD-индекс) потребления антибиотиков	243,3	437,2	550,4
Затраты, руб.	43 174200,41	41 306534,19	101 014832,72
Стоимость одного дня антибиотикотерапии в больнице, руб.	599,2	625,6	1 588,1

циента четвёртого типа по СКАТ может возрастать в 6–12 раз по сравнению с пациентом первого типа по СКАТ.

В конечном итоге стоимость курса АБ-терапии может достигать до 300 тыс. руб. и более при выделении от больного, например, XDR/PDR-штаммов *Pseudonas aeruginosa* или *Klebsiella pneumoniae*.

В табл. 2 представлены данные по статистическим и фармакоэкономическим показателям лечения госпитальных инфекций в «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ» за 2020–2022 гг.

Как видно из приведённых данных табл. 2 в 2022 г. наблюдалось ухудшение определённых фармако-статистических показателей антибактериальной терапии ИСМП по сравнению с аналогичным периодом 2020–2021 гг. И, хотя, в среднем рост числа случаев ИСМП у госпитализированных в отделения больницы пациентов, а также увеличение объёма потребления антибиотиков статистически достоверно не отличались от 2021 г., стоимость одного дня антибиотикотерапии в больнице выросла в 2,5 раза, а общие затраты на приобретение необходимых антибактериальных препаратов для эффективной терапии ИСМП, вызванных штаммами с МЛУ, увеличились, по сравнению с 2021 г., в 2,4 раза и составили более 100 млн рублей.

В то же время такой важный показатель как летальность, являющийся наиболее точным показателем для оценки эффективности лечебного процесса, продемонстрировал устойчивую динамику к снижению в «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ» (табл. 3).

Таким образом, мы столкнулись с так называемыми постковидными последствиями, когда

Таблица 3. Показатель летальности в отделениях ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова в 2020–2022 гг.

Table 3. Mortality rate in departments of the City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov in 2020–2022

Летальность, %		
Реанимации		
2020 г.	2021 г.	2022 г.
17,57	16,31	14,96
Линейные отделения		
2,41	1,61	1,33

в течение двух лет практически повсеместно в стране наблюдалась картина широко масштабного применения антибактериальных препаратов, зачастую с неоправданными показаниями. В результате отделения стационаров заполнились штаммами с МЛУ, а врачи вынуждены переходить от малозатратных, но неэффективных, в данной ситуации схем, на сверхдорогие, но адекватные схемы антибиотиков для того, чтобы спасти жизнь пациенту, лечебный процесс у которого осложнился присоединением ИСМП, вызванного бактериями с МЛУ.

Итак, в постковидном периоде стоимость лечения одного пациента с ИСМП в стационаре теперь, очевидно, будет обходиться отечественному здравоохранению в отдельных случаях сопоставимо с химиотерапией больных с онкопатологией.

Для того, чтобы добиться снижения себестоимости разработанных и применяемых нами схем антибактериальной терапии мы параллельно с разработкой эффективных схем антибактериальной терапии ИСМП, вызванных MDR/XDR-патогенами, мы провели и другое исследование, являющееся продолжением работы по созданию и совершенствованию схем биотерапии ИСМП [4] —

концепции «МИБ — терапия госпитальных инфекций». Данная работа по созданию, разработке и апробации данной медицинской программы была начата коллективом авторов ещё в 2007 г. и проводится по настоящее время [5, 6].

В ходе внедрения концепции в лечебный процесс, мы обратили внимание на такой важный раздел клинической микробиологии, как фаги [6].

Сегодня препараты бактериофагов с успехом применяют для лечения амбулаторных кишечных и респираторных заболеваний, вызванных бактериями родов *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*. Благодаря узкой специфичности действия, бактериофаги, в отличие от антибиотиков, не угнетают нормальную микрофлору биотопов хозяина, не подавляют иммунной защиты, а также не вызывают аллергизации организма. Возможность преодоления первичной фагоустойчивости бактерий обеспечивает актуальность этой группы препаратов в отношении современных возбудителей гнойно-воспалительных инфекций. Поэтому лечебно-профилактические бактериофаги, как антибактериальные препараты специфической направленности, приобретают всё большую актуальность и востребованность для практического здравоохранения [7, 8].

Цель работы — повышение эффективности профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение циркуляции госпитальных патогенов в отделении реанимации путём использования бактериофагов, активных в отношении полирезистентных штаммов *K.pneumoniae*, *Paeruginosa*, *S.aureus* и *Acinetobacter baumannii*, подобранных в соответствии с индивидуализированным алгоритмом, разработанным Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека («ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора»).

Материал и методы

Работа выполнена на базе 2-го отделения анестезиологии — реанимации «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ». Персонифицированный подбор бактериофагов проведён на базе «ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора».

В исследование были включены две группы пациентов, общей численностью 20 человек, находившихся на продлённой искусственной вентиляции лёгких в отделении реанимации (РАО №2) «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ» в 2022 г.

У пациентов первой группы (10 человек, апрель 2022 г.) была проведена трёхкратная санация полости рта с помощью бактериофагов. Для однократной обработки использовали 20 мл бактериофагового препарата. В табл. 4 представлены данные по исходно контаминированным *K.pneumoniae* локусам.

У пациентов второй группы (10 человек, обследован 21 локус, сентябрь 2022 г.) при проведении микробиологиче-

ского скрининга выявлены грамотрицательные патогены ($n=13$), в том числе:

- *Paeruginosa* — из крови у одного пациентов, у 8 пациентов — из содержимого трахеобронхиального дерева;
- *A.baumannii* — из содержимого трахеобронхиального дерева у одного пациента, у одного пациента — из мочи;
- *K.pneumoniae* — из мочи у двух пациентов.

Все пациенты второй группы получали бактериофаги по 20 мл на приём через зонд внутривентрикулярно в течение пяти дней подряд.

Оценка переносимости бактериофагов, обследование на наличие аллергических реакций, других побочных эффектов в отделении реанимации осуществлялось лечащим врачом-реаниматологом.

Комплексная оценка эффективности использования бактериофагов в рамках наблюдения пациентов в отделении реанимации осуществлялась по данным микробиологического мониторинга и широты выявления грамотрицательных патогенов после курса персонализированной фаготерапии.

Назначение бактериофаговых препаратов проводилось в соответствии с алгоритмом индивидуализированного подбора («дорожной карты»), состоящего из трёх последовательных стадий:

1. Определение чувствительности бактерии-мишени к бактериофагу (с учётом эффективности фаговой инфекции на штамме-возбудителе выделенном от конкретного пациента, а не на бактерии-хозяине).

2. Определение нейтрализующих IgG-антител к используемому бактериофагу в сыворотке пациента с помощью разработанной иммуноферментной тест-системы.

3. Подбор лекарственной формы и пути введения бактериофага на основе проведённых ранее фармакокинетических исследований, а также оптимального для эффективного лизиса бактерии-мишени в очаге инфекции значения множественности инфицирования (отношение титра фагов, содержащихся в препарате с учётом потерь на достижение очага инфекции, к количеству бактерий-возбудителя, высеваемому из очага инфекции должно быть в интервале от 1 до 100).

Для обоснованного и безопасного обновления штаммовых составов фагов, используемых против возбудителей ИСМП, в «ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора» ранее была создана коллекции фено- и генотипически охарактеризованных бактериофагов, включаемых в готовую лекарственную форму по первому требованию стационара.

Результаты и обсуждение

При микробиологическом скрининге первой группы пациентов *K.pneumoniae* высевалась у всех пациентов из эндотрахеального аспирата. Количество случаев успешной эрадикации *K.pneumoniae* с помощью бактериофагов составило 60,0% (см. табл. 4.)

У всех пациентов 2-го РАО из второй группы до начала исследования высевались полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Всего обследовали клинический материал из 21 локуса, в 13 (61,9%) из которых идентифицировали:

- *Paeruginosa* — 69,2% (9 из 13 локусов);
- *A.baumannii* — 15,4% (2 из 13);
- *K.pneumoniae* — 15,4% (2 из 13).

В течение пяти дней пациенты получили бактериофаги в зонд.

Ни в одном случае применения бактериофагов не было выявлено токсических и аллергических реакций со стороны пациентов. Патологических

Таблица 4. Результаты санации полости рта с помощью бактериофагов у пациентов 2-го РАО
Table 4. Results of oral cavity sanitation using bacteriophages in patients of the 2nd Reanimation and Anesthesiology Department

Номер пациента	Дата обследования	Локус	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Дата применения бактериофага	Дата повторного обследования	Локус	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
1	07.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	21.04.2022	ЭТА	+
2	06.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	15.04.2022	ЭТА	—
3	07.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	15.04.2022	ЭТА	—
4	30.03.2022	ЭТА	+	14.07.2022	14.04.2022	ЭТА	—
5	02.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	15.04.2022	ЭТА	—
6	09.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	24.04.2022	ЭТА	—
7	08.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	15.04.2022	ЭТА	+
8	06.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	24.04.2022	ЭТА	+
9	03.04.2022	ЭТА	+	14.07.2022	28.04.2022	ЭТА	—
10	25.03.2022	ЭТА	+	14.07.2022	15.04.2022	ЭТА	+

Примечание. «+» — наличие *K.pneumoniae*; «—» — отсутствие *K.pneumoniae*; ЭТА — эндотрахеальный аспират.
Note. «+» — presence of *K.pneumoniae*; «—» — absence of *K.pneumoniae*; ETA — endotracheal aspirate.

Таблица 5. Результаты санации локусов пациентов 2-го РАО с помощью бактериофагов
Table 5. Results of sanitization of loci in patients of the 2nd Reanimation and Anesthesiology Department using bacteriophages

Номер пациента	Исследуемый локус	Наличие патогенов	Дата применения бактериофага	Дата повторного обследования	Локус	Наличие патогенов
1	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	03.09.22	10.09.22	ЭТА	Отсутствие
2	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	05.09.22	12.09.22	ЭТА	Отсутствие
	Моча	<i>A.baumannii</i>	05.09.22	12.09.22	Моча	Отсутствие
3	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	05.09.22	12.09.22	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>
4	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	10.09.22	17.09.22	ЭТА	Отсутствие
	Кровь	<i>Paeruginosa</i>	10.09.22	17.09.22	Кровь	Отсутствие
5	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	18.09.22	25.09.22	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>
6	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	14.09.22	21.09.22	ЭТА	Отсутствие
	Моча	<i>K.pneumoniae</i>	14.09.22	21.09.22	Моча	Отсутствие
7	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	18.09.22	25.09.22	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>
8	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>	13.09.22	20.09.22	ЭТА	<i>Paeruginosa</i>
9	ЭТА	<i>A.baumannii</i>	21.09.22	28.09.22	ЭТА	Отсутствие
10	Моча	<i>K.pneumoniae</i>	07.09.22	14.09.22	Моча	Отсутствие

изменений биохимических показателей крови в связи с использованием бактериофагов так же не наблюдали.

Полная эррадикация патогенов произошла у 6 пациентов из 10, что составило 60% (табл. 5).

Были санированы 9 локусов из 13 (69,2%), в которых до начала применения бактериофагов выявляли отрицательные госпитальные патогены, в том числе:

- 5 из 9 локусов, в которых определяли полирезистентные штаммы *Paeruginosa*;
- 2 из 2 локусов, в которых идентифицировали полирезистентные штаммы *A.baumannii*;
- 2 из 2 локусов, в которых высевались полирезистентные штаммы *K.pneumoniae*.

У второй группы пациентов через сутки после окончания курса персонифицированной фаготерапии были исследованы образцы кала, мочи и ЭТА с целью определения в них штаммов бактериофагов, входящих в препараты. В клиническом материале, полученном у 7 из 10 пациентов, удалось детектировать ряд штаммов бактериофагов, входящих в препараты.

Значительные титры бактериофагов в отдельных локусах коррелировали с уменьшением КОЕ и последующей элиминацией в этих отделах чувствительных к данному фагу полирезистентных штаммов госпитальных патогенов. При повторном обследовании, проведенном через 72 ч после окончания приёма бактериофагов, оригинальные штаммы бактериофагов в клиническом материале пациентов не обнаруживались (чувствительные к данным бактериофагам бактериальные штаммы также отсутствовали).

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что такой инновационный подход к элиминации устойчивых штаммов патогенных бактерий, каким является ВМП на основе персонифицированной фаготерапии, органично вписывается в рамки разработанной и внедряемой нами медицинской программы — «МИБ-терапия ИСМП», целью которой является снижение риска появления, накопления и распространения в гос-

Таблица 6. Фармакоэкономические аспекты комбинированного (антибиотики + фаги) лечения ИСМП («бустер — терапия»), вызываемых бактериями с различными видами антибиотикорезистентности
Table 6. Pharmacoeconomic aspects of combined (antibiotics + phages) treatment of HAIs («booster therapy») caused by bacteria with various types of antibiotic resistance

Тип пациента	Антибактериальная терапия ИСМП (АБ-терапия)		Комбинированная (антибиотики + фаги) терапия — («бустер-терапия») ИСМП		
	Суточные затраты на АБ-терапию, руб.	Затраты на курс АБ-терапии (10 дней), руб.	Затраты а курс персонализированной фаготерапии (5 дней)	Затраты на курс «бустер-терапии» (3+5=8 дней), руб	Коэффициент снижения затрат при «бустер-терапии»
I–II	≥5 500,00	≥55 000,00	3000,00	≥19 500,00	2,8
III a	≥18 500,00	≥185 000,00	3000,00	≥58 500,00	3,2
III b–IV	≥30 000,00	≥300 000,00	3000,00	≥93 000,00	3,2

питательной среде стационара MDR- или XDR-штаммов бактерий.

По итогам проведённой работы было доказано, что для персонализированной фаготерапии должны использоваться бактериофаги, входящие в зарегистрированные в установленном законом порядке лекарственные препараты, активные в отношении ведущих возбудителей ИСМП (препараты произведены в период не ранее двух лет до момента проводимой фаготерапии). В нашем исследовании все фаги в рамках коллекционного депонирования в «ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора» прошли дополнительные микробиологические и молекулярно-генетические исследования (полногеномное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом), исключающие наличие в препарате умеренных бактериофагов, а также фармакокинетические испытания на лабораторных животных. Стерильные фильтраты фаголизатов были подвергнуты контролю на содержание эндотоксина (не более 50 ЕЭ/мл).

В результате использования данной методики эффективность фаготерапии различных нозологических форм ИСМП в нашей больнице, вы-

званной MDR- и XDR-штаммами госпитальных возбудителей, повысилась на 30%, а эффективность стартовой схемы антибиотикотерапии, составила 70% и более.

Экономический эффект от сочетания антибиотикотерапии и фаготерапии («бустер-терапия») составил >3 000 000 руб. по сравнению с применением только одних антибиотиков при лечении больных с ИСМП, вызванных MDR/XDR-штаммами госпитальных патогенов.

В табл. 6 представлен разработанный нами, по результатам проведённого исследования, фармакоэкономический показатель, который получил название «коэффициент снижения затрат при «бустер-терапии» ИСМП». Как видно из данных табл. 6., у пациентов с ИСМП, относящихся к 1–2 типу (по СКАТ), он равен 2,8; а у пациентов с ИСМП, относящихся (по СКАТ) к типу 3а и 3б, а также к 4 типу, — уже 3,2.

Таким образом, применение «бустер-терапии» как одного из вариантов «МИБ — терапии» даёт нам снижение себестоимости лечения антибиотиками различных форм госпитальной инфекции в 2,5 и более раз, чем просто назначение только одних антибиотиков.

Литература/References

1. Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24 (2): 181–192. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.2.181-192>. [Mitrokhin S.D., Orlova O.E., Yankovskaya O.S., Gosteva I.V., Galitskiy A.A., Karpova I.V., Vedyashkina S.G., Shkoda A.S. Opyt primeneniya antibakterial'noj terapii u patsientov s novoy koronavirusnoj infektsiej COVID-19 na hospital'nom etape lecheniya (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2022; 24 (2): 181–192. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.2.181-192>. (in Russian)]
2. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации. Под. ред. С.В. Яковлева, М.В. Журавлевой, Д.Н. Проценко, В.Б. Белобородова. М.: 2016. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj meditsinskoj pomoshchi: metodicheskie rekomendatsii. S.V. Yakovlev, M.V. Zhuravleva, D.N. Protchenko, V.B. Beloborodov (eds.). Moscow: 2016.
3. Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Гостева И.В., Шкода А.С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП. Антибиотики и химиотер. 2020; 65 (9): 21–27. doi: <https://doi.org/10.1010.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27>. [Mitrokhin S. D., Orlova O. E., Gosteva I. V., Shkoda A. S. Appointment of antimicrobial medications in a Hospital Depending on the results of microbiological monitoring of HAI. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (9): 21–27. doi: <https://doi.org/10.1010.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27>. (in Russian)]
4. Митрохин С.Д. Биотерапия — ответ на проблему глобальной резистентности бактерий к антибиотикам в XXI веке. Вестник Медицинского центра Управделами Президента Республики Казахстан. 2018; 4 (73):109–115. [Mitrokhin S.D. Bioterapiya — otvet na problemu global'noj rezistentnosti bakterij k antibiotikam v KhKhI veke. Vestnik Meditsinskogo tsentra Upravdelami Prezidenta Respubliki Kazakhstan. 2018; 4 (73):109–115. (in Russian)]
5. Митрохин С.Д., Стернин Ю.И. Значимость иммунобиологических препаратов в профилактике инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных. Эффективная фармакотерапия. 2011; 25: 46–52. [Mitrokhin S.D., Sternin Jyu.I. Znachimost' immunobiologicheskikh preparatov v profilaktike infektsij oblasti khi-

rurgicheskogo vmeshatel'stva u onkologicheskikh bol'nykh. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011; 25: 46–52. (in Russian)]

6. Митрохин С.Д. Концепция профилактики инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных с использованием иммунобиологических препаратов. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (32): 2032–2037. [Mitrokhin S.D. Kontsepsiya profilaktiki infektsij oblasti khirurgicheskogo vmeshatel'stva u onkologicheskikh bol'nykh s ispol'zovaniem immunobiologicheskikh preparatov. *Russkij Meditsinskij Zhurnal*. 2011; 19 (32): 2032–2037. (in Russian)]
7. Аleshкин А.В., Селькова Е.П., Еришова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С., Митрохин С.Д., Киселева И.А., Орлова О.Е., Рубальский Е.О., Зул'карнаев Э.Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (2): 66–74. [Aleshkin A.V., Sel'kova E.P., Ershova O.N., Savin I.A., Shkoda A.S., Bochkareva S.S., Mitrokhin S.D., Kiseleva I.A., Orlova O.E., Rubal'skij E.O., Zul'karneev E.R. Kontsepsiya personalizirovannoj fagoterapii patsientov

otdeleniya reanimatsii i intensivnoj terapii, stradajuyushchikh infektsiyami, svyazannymi s okazaniem meditsinskoj pomoshchi. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina*. 2018; 3 (2): 66–74. (in Russian)]

8. Аleshкин А.В., Аleshкин А.В., Еришова О.Н., Бочкарева С.С., Шкода А.С., Вайнштейн И.И., Ведлякина С.Г., Митрохин С.Д., Калачева О.С., Орлова О.Е., Киселева О.С., Рубальский Е.О., Зул'карнаев Э.Р. Способ лечения инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, вызванной возбудителем или возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Патент РФ № 2664681 С1; заявл. 06.09.2017. Опубл. 21.08.2018 г. — Бюл. № 24. [Aleshkin A.V., Aleshkin A.V., Ershova O.N., Bochkareva S.S., Shkoda A.S., Vajnshtejn I.I., Vedyashkina S.G., Mitrokhin S.D., Kalacheva O.S., Orlova O.E., Kiseleva O.S., Rubal'skij E.O., Zul'karneev E.R. Sposob lecheniya infektsii, svyazannoj s okazaniem meditsinskoj pomoshchi, vyzvannoj vozбудителем или возбудителями s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju. Patent RF № 2664681 S1; zayavl. 06.09.2017. Opubl. 21.08.2018 g. — Bjul. № 24. (in Russian)]

Информация об авторах

Митрохин Сергей Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5127-1060

Аleshкин Андрей Владимирович — д. б. н., профессор РАН, член-корр. РАН, заместитель директора по медбиотехнологии Московского научно-исследовательского института им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0532-1378

Галицкий Антон Анатольевич — врач-клинический фармаколог городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы; аспирант Московского научно-исследовательского института имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5022-1475

Шкода Андрей Сергеевич — д. м. н., профессор, главный врач городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9783-1796

About the authors

Sergey D. Mitrokhin — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology of the City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow Health Department, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5127-1060

Andrey V. Aleshkin — D. Sc. in Biology, Professor of the Russian Academy of Sciences, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Medical Biotechnology, G. N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0532-1378

Anton A. Galitskiy — Clinical pharmacologist at the City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow Health Department; graduate student of the G. N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5022-1475

Andrey S. Shkoda — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Physician of the City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow Health Department, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9783-1796