

Изучение случаев bacteremии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике

*М. В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, Б. А. РОДИОНОВ^{3,4}, М. А. ЛЫСЕНКО^{3,4}, С. В. ЯКОВЛЕВ², С. С. АНДРЕЕВ³, Н. Н. ИЛЮХИНА³, А. Б. ПРОКОФЬЕВ^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Study of Cases of Bacteremia With Gram-Negative Pathogens With Multiple and Extreme Antibiotic Resistance in Real Clinical Practice

*MARINA V. ZHURAVLEVA^{1,2}, BORIS A. RODIONOV^{3,4}, MARYANA A. LYSSENKO^{3,4}, SERGEY V. YAKOVLEV², SERGEY S. ANDREEV³, NADEZHDA N. ILYUKHINA³, ALEKSEY B. PROKOFIEV^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Резюме

Цель исследования — изучение случаев bacteremии, вызванных полирезистентными (MDR) и экстремально-резистентными (XDR) грамотрицательными бактериями, в отделениях многопрофильного стационара. **Материал и методы.** С 2017 г. проводили ретроспективное эпидемиологическое исследование по изучению случаев инфекций с bacterемией, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной или экстремальной устойчивостью к антибиотикам. Идентификацию возбудителей проводили методом MALDI-TOF MS, определение чувствительности к антибактериальным препаратам — автоматической системой Phoenix, детекцию генов бета-лактамаз производилось методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе GeneXpert. **Результаты.** В 2017 г. bacterемия, вызванная MDR и XDR патогенами, выявлена у 42 и 76 пациентов, в 2018 г. — у 57 и 81 пациентов, в 2019 г. — у 65 и 111 пациентов, соответственно. За три года наблюдения наиболее частыми XDR микроорганизмами были в порядке убывания *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. В 2019 г. среди 11 штаммов *K. pneumoniae* карбапенемаза класса D (OXA-48) была обнаружена в 5 случаях (45,5%), 3 штамма продуцировали металло-карбапенемазу NDM, а 3 штамма имели сочетание ферментов NDM и OXA-48. Инфекции, вызванные MDR и XDR патогенами характеризовались высокой летальностью. Так в 2019 г. относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,33 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (95%ДИ 1,04–1,69, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность госпитализации: в группе XDR до 29,5 дней, MDR — до 16,4 дней, при средней длительности госпитализации в стационаре в 2019 г. 6,0 койко-дней. **Выводы.** *K. pneumoniae* и *A. baumannii* с экстремальной устойчивостью к антибиотикам являются основными возбудителями тяжёлых поздних нозокомиальных инфекций у пациентов с иммуносупрессией. Нозокомиальные инфекции с bacterемией, вызванные грамотрицательными бактериями, с фенотипом XDR и устойчивыми к карбапенемам, характеризуются высокой летальностью (от 72 до 80%), и более чем в 4 раза увеличивают длительность госпитализации пациентов.

Ключевые слова: госпитальные инфекции; множественная резистентность; экстремальная резистентность; параллельный ущерб; антимикробная терапия

Для цитирования: Журавлева М. В., Родионов Б. А., Лысенко М. А., Яковлев С. В., Андреев С. С., Илюхина Н. Н., Прокофьев А. Б. Изучение случаев bacterемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 27–34. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-27-34.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции:

E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to:

E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Abstract

Aim: To study cases of bacteremia caused by multidrug-resistant (MDR) and extremely-resistant (XDR) gram-negative bacteria in the departments of a multidisciplinary hospital. **Material and Methods.** Since 2017, a retrospective epidemiological study has been conducted to investigate cases of infections with bacteremia caused using gram-negative bacteria with multiple or extreme antibiotic resistance. The pathogens were identified using the MALDI-TOF MS method, the sensitivity to antibacterial drugs was determined using the automatic Phoenix system, the beta-lactamase genes were detected using real-time PCR on a GeneXpert analyzer. **Results.** In 2017, bacteremia caused by MDR and XDR pathogens was detected in 42 and 76 patients, in 2018 — in 57 and 81 patients, in 2019 — in 65 and 111 patients, respectively. During three years of observation, the most frequent XDR microorganisms were, in descending order, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. In 2019, among 11 *K.pneumoniae* strains, class D carbapenemase (OXA-48) was detected in 5 cases (45.5%), 3 strains produced NDM metallo-carbapenemase, and 3 strains had a combination of NDM and OXA-48 enzymes. Infections caused by MDR and XDR pathogens were characterized by high mortality. Thus, the relative risk of death in patients with XDR infection was 1.33 times higher than in patients from the MDR group (95% CI 1.04-1.69, $P<0.05$) in 2019. The duration of hospital stay also increased: in the XDR group — up to 29.5 days, in the MDR group — up to 16.4 days, with an average length of hospitalization of 6.0 bed-days in 2019. **Conclusions.** *K.pneumoniae* and *A.baumannii* with extreme antibiotic resistance are the main causative agents of severe late nosocomial infections in immunosuppressed patients. Nosocomial infections with bacteremia caused by gram-negative bacteria with the XDR phenotype and resistant to carbapenems are characterized by a high mortality rate (from 72 to 80%), and increase the duration of hospitalization by more than 4 times.

Keywords: hospital infections; multiple resistance; extreme resistance; parallel damage; antimicrobial therapy

For citation: Zhuravleva M. V., Rodionov B. A., Lysenko M. A., Yakovlev S. V., Andreev S. S., Ilyukhina N. N., Prokofiev A. B. Study of cases of bacteremia with gram-negative pathogens possessing multiple and extreme antibiotic resistance in real clinical practice. *Antibiot i Khimioter.* 2021; 66: 3–4: 27–34. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-27-34.

Введение

В XXI веке человечество столкнулось с глобальной проблемой — появлением и распространением бактерий, устойчивых ко многим группам антимикробных препаратов. Наибольшая распространённость таких патогенов наблюдается в стационарах, особенно в отделениях, где часто и длительно применяются антимикробные препараты (например, отделения реанимации).

При применении антимикробных препаратов широкого спектра действия часто наблюдается такой нежелательный экологический эффект, как колонизация и инфекция бактериями, обладающими множественной (MDR) или экстремальной (XDR) устойчивостью к антибиотикам, который называют концепцией «параллельного ущерба» [1]. В настоящее время данная проблема стоит особенно остро перед мировым медицинским сообществом и обусловлено это, в первую очередь, экономическими и социальными потерями, связанными с инфекциями, вызванными патогенами, устойчивыми к большинству классов противомикробных препаратов. Среди грамотных бактерий — возбудителей госпитальных инфекций, в свете концепции параллельного ущерба, наиболее актуальны, по мнению ВОЗ, устойчивые к карбапенемам штаммы *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., имеющие высочайший приоритет в разработке и внедрении новых эффективных антимикробных препаратов [2].

В рамках исследования МАРАФОН, проходившем в 2013–2014 гг. в стационарах РФ представители семейства *Enterobacteriales* были самой мно-

гочисленной группой возбудителей, и их доля составила 43,1% ($n=1670$) от всех бактериальных возбудителей госпитальных инфекций ($n=3954$). Среди всех изолятов *Enterobacteriales* около половины патогенов относилась к видам *Klebsiella pneumoniae* 48,7% ($n=813$) и *Escherichia coli* 26,2% ($n=438$), при этом штаммы *K.pneumoniae* показали наибольший уровень устойчивости к антибиотикам. Так, устойчивость к цефалоспорином III–IV поколения наблюдалась более чем у 90% штаммов *K.pneumoniae* (фенотип MDR — устойчивость как минимум к трём различным классам антимикробных препаратов [3]), а 12,6% штаммов были устойчивы к имипенему (фенотип XDR — устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, с сохранением чувствительности к одной или двум категориям антимикробных препаратов [3]). 14,5% изолятов *K.pneumoniae* продуцировали карбапенемазы, среди которых наиболее часто встречались представители классов D (OXA-48) и B (металло-бета-лактамазы NDM и VIM) [4, 5]. Доля *Paeruginosa* составила 19,6% от всех бактериальных возбудителей. Среди штаммов *Paeruginosa* 83,2% имели фенотип MDR и 51,4% — XDR с сохранением чувствительности, как правило, только к полимиксину, включая 169 из 170 штаммов, продуцировавших металло-бета-лактамазы [6]. *Acinetobacter* spp. был третьим по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном в рамках исследования МАРАФОН, его доля составила 14,4%. До 79% штаммов *Acinetobacter* spp. имели устойчивость к карбапенемам, связанную в 63,5% случаев с наличием карбапенемаз класса D (OXA-24/40, OXA-23 и OXA-58) [7].

В другое многоцентровое эпидемиологическое исследование ЭРГИНИ было включено 3809 пациентов, проходящих стационарное лечение. В исследовании был зарегистрирован высокий уровень распространённости госпитальных инфекций в стационарах РФ: 7,61% ($n=290$) пациентов стационара. Наибольшая частота нозокомиальных инфекций регистрировались в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 26,3%. Наиболее частыми в РФ были госпитальные инфекции респираторного тракта — в 42,4% случаев, а наиболее частыми возбудителями были грамотрицательные бактерии: *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Paeruginosa* — 19,6, 12,2, 10,9 и 7,1%, соответственно. Развитие госпитальной инфекции у госпитализированных пациентов повышало уровень летальности до 16,5% и длительность госпитализации до $24,6 \pm 11,4$ дней по сравнению с 3,0% умерших пациентов с длительностью госпитализации $16,2 \pm 15,3$ дня, не имевшими такого рода осложнений. Среди выявленных возбудителей нозокомиальных инфекций также преобладали полирезистентные штаммы [8].

По данным Российской платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам «AMRmap», в 2017–2019 гг. ведущими госпитальными патогенами в России являлись *K.pneumoniae* — 26,7% ($n=775$ из 2905 проанализированных штаммов), *Paeruginosa* — 18,1% ($n=526$), *E.coli* — 17% ($n=495$), *A.baumannii* — 16,1% ($n=468$). Изоляты *K.pneumoniae* демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III и IV поколений в 89,9% случаев, к имипенему — 26,8%. Все госпитальные штаммы *Paeruginosa* были резистентны к цефалоспорином III и IV поколения, к карбапенемам устойчивыми оказались 66,3% штаммов. Из исследованных изолятов *E.coli* 66% были резистентны к цефалоспорином III и IV поколения, к карбапенемам — 2,8%. Госпитальные штаммы *A.baumannii* были устойчивы к карбапенемам в 87,4% случаев [9, 10].

Быстрая динамика роста резистентности, в первую очередь грамотрицательных бактерий, требует поиска и внедрения эффективных мер, направленных на предупреждение распространения и дальнейшей эскалации резистентности среди наиболее актуальных возбудителей госпитальных инфекций. Для реализации поставленных задач в многопрофильном стационаре города Москвы с 2017 г. проводится эпидемиологическое исследование случаев бактериемии грамотрицательными бактериями, имеющими фенотип MDR и XDR.

Цель исследования — изучение случаев бактериемии, вызванных полирезистентными и экстремально-резистентными грамотрицательными бактериями, в отделениях многопрофильного стационара.

Задачи исследования.

1. Определение факторов риска тяжёлых инфекций, обусловленных MDR- и XDR-возбудителями.

2. Внесение изменений в локальный формуляр антимикробных препаратов: управление ограничительными списками антибиотиков с целью ограничения применения антимикробных препаратов, в первую очередь в отделениях с высоким уровнем встречаемости MDR и XDR патогенов, для предотвращения дальнейшей эскалации резистентности.

3. Формирование списка антибиотиков резерва и создание и оптимизация локальных протоколов антимикробной терапии госпитальных инфекций.

Материал и методы

С 2017 г. в многопрофильном стационаре г. Москвы проводится ретроспективное эпидемиологическое исследование по изучению случаев инфекций, сопровождавшихся бактериемией грамотрицательными бактериями с множественной или экстремальной устойчивостью к антибиотикам.

Идентификацию возбудителей проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — время-пролетной масс-спектрометрии MALDI-TOF MS (Bruker), определение чувствительности к антибактериальным препаратам — автоматической системой Phoenix (BD) в соответствии со стандартом ISO 20776 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [11], детекция генов бета-лактамаз производилось методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе GeneXpert (Cepheid).

Результаты и обсуждение

В 2017 г. среди 42 пациентов с MDR бактериемией 30 имели госпитальную инфекцию, развившуюся в среднем на 17-е сутки госпитализации, 12 — были переведены из других стационаров или имели инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Основными патогенами в группе госпитальных инфекций были *K.pneumoniae* 25 (59,5%), *E.coli* 13 (31%). По локализации основного очага инфекции: дыхательные пути у 11 пациентов (из них 5 случаев ИВЛ-ассоциированной пневмонии (НПивл), длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) составила в среднем $21 \pm 3,0$ дня), нейтропеническая лихорадка у 9 пациентов, с длительностью нейтропении менее 500 клеток/мкл в течение $8,7 \pm 3,0$ дней и по 5 случаев абдоминальной инфекции и инфекции мочевых путей. В большинстве случаев госпитальная инфекция развивалась на фоне проводимой антимикробной терапии цефалоспорином III поколения — у 13 пациентов, в среднем на 7,8 день лечения (рис. 1).

В 2017 г. бактериемия XDR грамотрицательными патогенами выявлена у 76 пациентов. Основными возбудителями были: *K.pneumoniae* (65,8%), *A.baumannii* (22,4%), *Paeruginosa* (9,2%). В 16 случаях бактериемия регистрировалась у па-

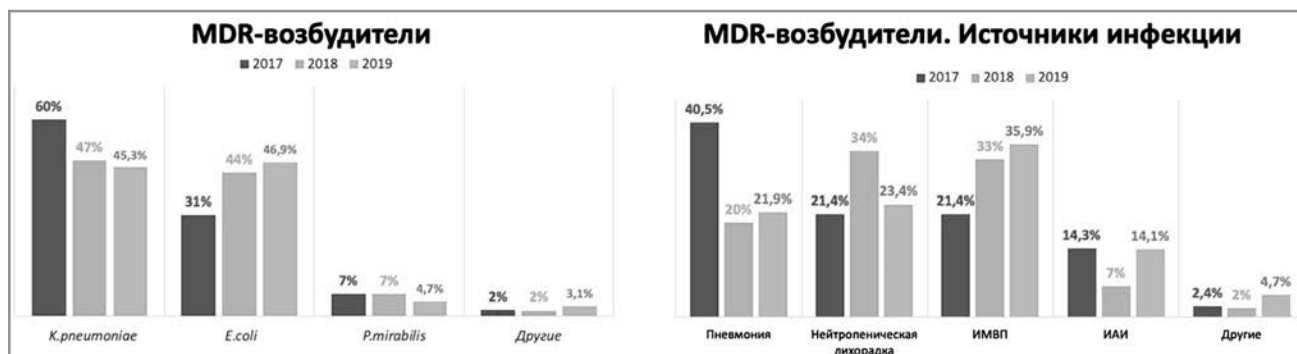


Рис. 1. Гемокультуры грамотрицательных бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам (MDR) — динамика в 2017–2019 гг.

Fig. 1. Blood cultures of gram-negative bacteria with multiple drug resistance (MDR) — the dynamics in 2017–2019.

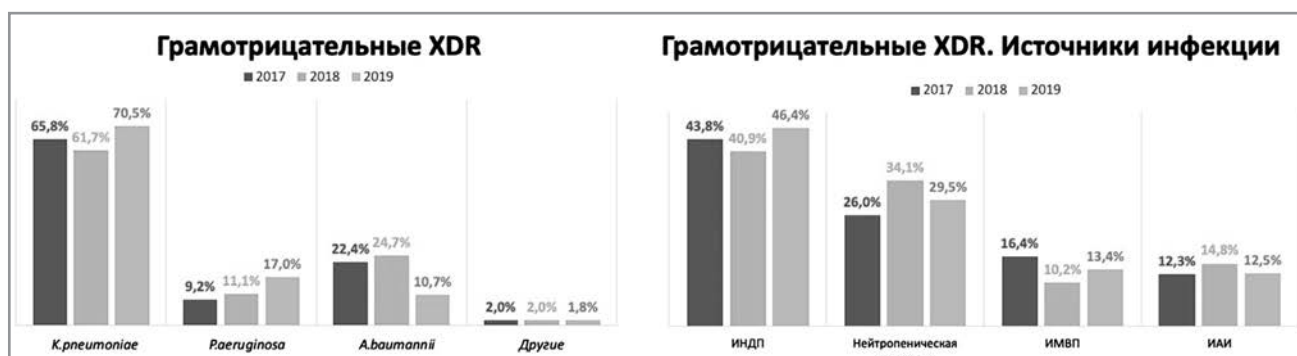


Рис. 2. Гемокультуры грамотрицательных бактерий с экстремальной устойчивостью к антибиотикам (XDR) — динамика в 2017–2019 гг.

Fig. 2. Blood cultures of gram-negative bacteria with extreme antibiotic resistance (XDR) — the dynamics in 2017–2019.

циентов, переведённых из других стационаров, в 60 случаях — у пациентов с госпитальными инфекциями, возникшими в отделениях многопрофильного стационара в среднем на 18-е сутки госпитализации. Основные источники инфекции: в 44,7% случаев (26 пациентов) — инфекции дыхательных путей, НПивл была у 22 пациентов в среднем на 18,0±8,7 сутки проведения ИВЛ; в 28,9% случаев (19 пациентов) — причиной была фебрильная нейтропения (с уровнем нейтрофилов <100кл/мкл), длительностью в среднем 13,0±7,7 дней. Развитие XDR инфекции чаще всего происходило на фоне комбинированной антимикробной терапии карбапенемами и аминогликозидами: у 15 пациентов, получавших такую комбинацию инфекция развивалась в среднем на 5,9 день (рис. 2).

При инфекциях, сопровождавшихся бактериемией, регистрировалась высокая летальность: в группе XDR возбудителей умерло 55 пациентов (72,4%), в группе MDR — 20 пациентов (47,6%). Относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,52 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (OR 1,52, 95% ДИ 1,08–2,15, $p<0,05$). Также увеличивалась длительность гос-

питализации: в группе MDR до 21,7±12,8 дней, в группе XDR до 26±13,9 дней.

В 2018 г. бактериемия MDR в многопрофильном стационаре была зафиксирована у 57 пациентов. Основными возбудителями были *K.pneumoniae* (27 изолятов) и *E.coli* (25 изолятов). Наиболее частые источники: инфекции дыхательных путей — у 17 пациентов, из них НПивл — у 5 (средняя длительность ИВЛ была 12 дней), нейтропеническая лихорадка — у 9 пациентов (средняя длительность нейтропении 6 суток); инфекция мочевых путей — у 9 пациентов, абдоминальная инфекция — у 6 пациентов. У 19 пациентов бактериемия развивалась на фоне антимикробной терапии цефалоспорином III поколения и/или фторхинолонами в среднем на 7,8 день лечения (см. рис. 1).

Бактериемия XDR зарегистрирована у 81 пациента. Основными патогенами были *K.pneumoniae* (50 изолятов), *A.baumannii* (20 изолятов), *P.aeruginosa* (9 изолятов). В 19 случаях XDR-бактериемия развивалась у пациентов, переведённых из других стационаров, в 62 — у пациентов, получавших лечение в отделениях стационара, в среднем на 17-е сутки госпитализации. Наиболее ча-

стыми инфекциями были инфекции дыхательных путей (у 36 пациентов), из которых НПивл у 23 пациентов при средней длительности ИВЛ $13,0 \pm 5,7$ сут; у 30 пациентов была нейтропеническая лихорадка (длительность агранулоцитоза в среднем 13 дней), у 13 — абдоминальная инфекция, у 8 — инфекция верхних отделов мочевыводящих путей (см. рис. 2). Развитие инфекции, обусловленной XDR-патогенами, чаще всего происходило на фоне комбинированной антимикробной терапии карбапенемами (27 пациентов) и аминогликозидами (35) в среднем на 7-е сутки терапии.

Среди всех случаев инфекций, сопровождавшихся бактериемией, регистрировалась высокая летальность: в группе XDR в 2018 г. умер 61 пациент из 81 (75,3%), в группе MDR — 14 пациентов из 57 (24,6%). Относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,23 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (95% ДИ 1,00–1,52, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность госпитализации: в группе XDR до 25,5 дней, MDR до 23,6 дней при средней длительности госпитализации 6,1 койко-дней.

В 2019 г. в многопрофильном стационаре MDR бактериемия развивалась у 65 пациентов. Основные возбудители были: *K. pneumoniae* (29 изолятов), *E. coli* (30), *Proteus mirabilis* (3); *Paeruginosa* и *A. baumannii* (по 1 изоляту). Источники инфекций: дыхательные пути — у 15 пациентов, из них НПивл — у 4 (средняя длительность ИВЛ 10,5 дней), нейтропеническая лихорадка — у 15 пациентов при средней длительности агранулоцитоза 5,6 суток, инфекция мочевых путей у 25 (из них пиелонефрит трансплантата у 5 пациентов), абдоминальная инфекция — 8 пациентов и по 1 случаю — инфекция кожи и мягких тканей и инфекционный эндокардит (см. рис. 1). Бактериemia XDR зарегистрирована у 111 пациентов. Основными микроорганизмами были *K. pneumoniae* (79 изолятов), *A. baumannii* (12), *Paeruginosa* (19), *E. coli* (2). Наиболее частыми источниками инфекции были: дыхательные пути (у 50 пациентов), из которых НПивл у 36 при средней длительности ИВЛ $11,0 \pm 5,4$ сут, нейтропеническая лихорадка (у 30) (при длительности агранулоцитоза в среднем 12,9 дней), абдоминальная инфекция (у 14), инфекция верхних отделов мочевыводящих путей (у 15) (из них пиелонефрит трансплантата у 6 пациентов), инфекция кожи и мягких тканей в 2 случаях (см. рис. 2).

В 2019 г. проведено генетическое исследование ведущих госпитальных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам. Так, среди 11 штаммов *K. pneumoniae* карбапенемаза класса D (-OXA-48) была обнаружена в 5 случаях (45,5%), 3 штамма продуцировали металло-бета-лактамазу NDM, а 3 штамма имели сочетание ферментов NDM и OXA-48. Среди 4 протестированных штаммов *Paeruginosa*

выявлен 1 штамм, продуцировавший металло-бета-лактамазу класса B — NDM.

Среди всех случаев инфекций, сопровождавшихся бактериемией, регистрировали высокую летальность — в группе XDR в 2019 г. умерли 69 пациентов из 111 (62,2%), в группе MDR — 52 пациента из 65 (80%). Относительный риск смерти пациентов с инфекцией XDR был в 1,33 раза выше, чем у пациентов из группы MDR (95% ДИ 1,04–1,69, $p < 0,05$). Также увеличивалась длительность госпитализации: в группе XDR до 29,5 дней, MDR до 16,4 дней при средней длительности госпитализации в 2019 г. 6,0 койко-дней.

Все случаи поздней (пребывание в стационаре более 10 сут) госпитальной инфекции, вызванной MDR и XDR патогенами, приводило к росту летальности и увеличению длительности госпитализации пациентов. Основные факторы риска были связаны с проводимыми инвазивными процедурами, длительностью ИВЛ более 7 сут, сопутствующим агранулоцитозом с уровнем нейтрофилов менее 500 клеток/мкл в течение более 10 сут, предшествующим применением антимикробных препаратов — фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения и карбапенемов — длительностью более 5 суток. Одновременно с микробиологическим мониторингом в многопрофильном стационаре проводится фармакоэкономический анализ расхода лекарственных препаратов, в том числе особое внимание уделяется расходу антибиотиков. В основном патогены с фенотипом MDR и XDR встречались в отделениях гематологии и ОРИТ. Анализ расхода противомикробных препаратов показал, что данные службы лидировали по расходу фторхинолонов, карбапенемов, цефалоспоринов III и IV поколения и аминогликозидов (рис. 3).

На основании результатов исследования выбрана и внедряется стратегия, направленная на сдерживание роста и распространение резистентных патогенов в стационаре [12], основными направлениями которой являются: ограничение применения антимикробных препаратов, в первую очередь цефалоспоринов III и IV поколений и карбапенемов, имеющих высокий потенциал в дальнейшей селекции резистентности; оптимизация формуляра антибиотиков резерва с включением туда противомикробных препаратов, активных в отношении карбапенемазо-продуцирующих грамотрицательных возбудителей с учётом выявленных механизмов резистентности (карбапенемазы класса D и B) — цефтазидима/авибактама, азтреонама [13, 14]; создание и динамическое обновление локальных протоколов эмпирической антимикробной терапии госпитальных инфекций, с учётом выявленных в исследовании факторов риска; внедрение в протоколы карбапенем-сохраняющей технологии — ограничение применения карбапе-

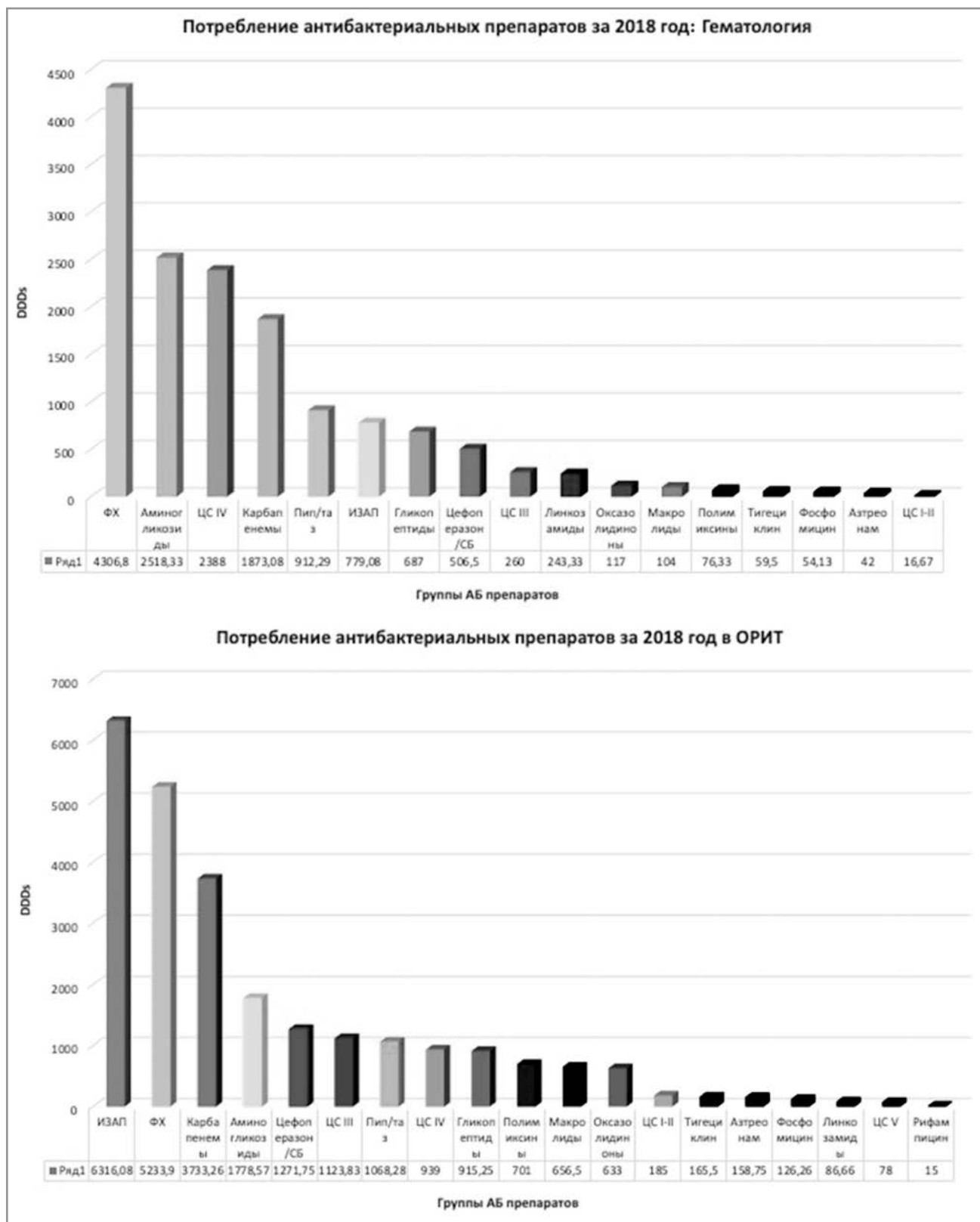


Рис. 3. Расход основных групп антимикробных препаратов в отделениях гематологии и ОРИТ в 2018г.
Примечание. ИЗАП — ингибиторозащищённые аминопенициллины; ФХ — фторхинолоны; ЦС I–II, ЦС III, ЦС IV, ЦС V — цефалоспорины I–II, III, IV, V поколений; ПИП/ТАЗ — пиперациллин/тазобактам.

Fig. 3. Consumption of the main groups of antimicrobial drugs in the departments of hematology and ICU in 2018.
Note. ИЗАП — inhibitor-protected aminopenicillins; ФХ — fluoroquinolones; ЦС I–II, ЦС III, ЦС IV, ЦС V — I–II, III, IV, V generation cephalosporins; ПИП/ТАЗ — piperacillin/tazobactam

немов за счёт препаратов других групп с обязательной оптимизацией их дозирования с учётом особенностей фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD) [15]; образовательные мероприятия для врачей по актуальным проблемам применения антибиотиков; аудит правильности применения антимикробных препаратов в рамках предложенных протоколов лечения. Также важное значение отводится реализации противоэпидемических мероприятий, направленных на ограничение распространения госпитальных инфекций в отделениях многопрофильного стационара: гигиена рук медицинского персонала имеет одно из приоритетных мест.

Выводы

1. *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* с экстремальной устойчивостью к анти-

биотикам являются основными возбудителями тяжёлых поздних госпитальных инфекций у пациентов с иммуносупрессией: (пациенты в критическом состоянии, требующие лечения в ОРИТ и продленной ИВЛ (более 7 сут) и имеющих позднюю НПивл; полихимиотерапия с развитием нейтропенической лихорадки и длительным периодом агранулоцитоза (-более 14 сут);

2. Случаи поздних госпитальных инфекций, сопровождающиеся бактериемией штаммами грамотрицательных бактерий, устойчивыми к карбапенемам, характеризовались высокой летальностью и приводили к увеличению продолжительности госпитализации пациентов;

3. У грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, имелся фенотип XDR — при сохранении чувствительности только к 1–2 антимикробным препаратам, как правило, только к полимиксинам.

Литература/References

1. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 284–294. [Kozlov R.S. Seleksiya rezistentnykh mikroorganizmov pri ispol'zovanii antimikrobnnykh preparatov: kontseptsiya «parallel'nogo ushcherba». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2010; 12 (4): 284–294. (in Russian)]
2. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 268–281.
3. Интернет сайт ВОЗ: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Internet sayt VOZ: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>]
4. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (1): 49–56. [Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., i issledovatel'skaya gruppa «MARAFON». Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (1): 49–56. (in Russian)]
5. Шайдуллин Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacteriaceae в России: результаты эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (4): 362–369. [Shajdullina E.R., Ejdel'shtejn M.V., Skleenova E.Jyu., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh karbapenemazoproducirovuyushchikh shtammov Enterobacteriaceae v Rossii: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya 2014–2016 gg. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2018; 20 (4): 362–369. (in Russian)]
6. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (1): 37–41. [Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., i issledovatel'skaya gruppa «MARAFON». Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Pseudomonas aeruginosa* v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (1): 37–41. (in Russian)]
7. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (1): 42–48. [Ejdel'shtejn M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Jyu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., i issledovatel'skaya gruppa «MARAFON». Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Acinetobacter* spp. v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (1): 42–48. (in Russian)]
8. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В., и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (5–6): 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Elisееva E.V., Kovelёnov S.V., i chleny issledovatel'skoj gruppy ERGINI. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsij v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i Khimioter. 2016; 61 (5–6): 32–42. (in Russian)]
9. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 84–90. [Kuz'menkov A.Jyu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Ejdel'shtejn M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: internet-platforma monitoringa antibiotikorezistentnosti. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2017; 19 (2): 84–90. (in Russian)]
10. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 181–186. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181-186. [Vinogradova A.G., Kuz'menkov A.Jyu. Prakticheskoe primeneniye AMRmap: elementy podkhoda «ot obshchego k chastnomu» na primere *Klebsiella pneumoniae*. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (2): 181–186. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181-186. (in Russian)]
11. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к ан-

- тимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. [GOST R ISO 20776-1-2010 Klinicheskie laboratornye issledovaniya i diagnosticheskie test-sistemy *in vitro*. Issledovanie chuvstvitel'nosti infektsionnykh agentov i otsenka funktsional'nykh kharakteristik izdelij dlya issledovaniya chuvstvitel'nosti k antimikrobnym sredstvam. Chast' 1. Referentnyy metod laboratornogo issledovaniya aktivnosti antimikrobnnykh agentov protiv bystrorastushchikh aerobnykh bakterij, vyzyvayushchikh infektsionnye bolezni. (in Russian)]
12. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, Н.И.Брико, С.В.Сидоренко, Д.Н.Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018; 156. [Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoj pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V.Yakovleva, N.I.Briko, S.V.Sidorenko, D.N.Protsenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. (in Russian)]
 13. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (1): 24–34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Tseftazidim-avibaktam: novye «pravila igry» protiv polirezistentnykh gramotritsatel'nykh bakterij. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2018; 20 (1): 24–34. (in Russian)]
 14. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (3): 268–281.
 15. Bassetti M., Righi E., Vena A., Graziano E., Russo A., Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. Curr Opin Crit Care. 2018; 24 (5): 385–393.

Информация об авторах

Журавлева Марина Владимировна — д. м. н., заместитель директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0002-9198-8661

Родионов Борис Александрович — к. м. н., доцент кафедры общей терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России; заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Лысенко Марьяна Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры общей терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России; главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID 0000-0001-7606-8608

Андреев Сергей Сергеевич — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Илюхина Надежда Николаевна — врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Прокофьев Алексей Борисович — д. м. н., директор центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

About the authors

Marina V. Zhuravleva — D. Sc. in medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-9198-8661

Boris A. Rodionov — Ph. D. in medicine, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Maryana A. Lysenko — D. Sc. in medicine, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia.

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-7606-8608

Sergey S. Andreev — Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Nadezhda N. Ilyukhina — Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Aleksey B. Prokofiev — D. Sc. in medicine, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.