

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Карноух Константин Игоревич

**Фармакоэпидемиологические и микробиологические аспекты оптимизации
антибактериальной терапии в условиях многопрофильного стационара**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лазарева Наталья Борисовна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности в мире.....	14
1.2. Механизмы антибактериальной резистентности.....	17
1.3. Антибиотикорезистентность патогенов ESKAPE.....	19
1.3.1. <i>Enterococcus faecium</i>	19
1.3.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	21
1.3.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
1.3.4. <i>Acinetobacter baumannii</i>	25
1.3.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27
1.4. Современное состояние проблемы нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии.....	29
1.5. Проблема антибиотикорезистентности в стационарах в Российской Федерации.....	32
1.6. Проблема сдерживания антибиотикорезистентности	41
1.7. Опыт Российской Федерации в вопросе оптимизации антимикробной терапии	45
1.7.1. Программа СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии.....	45
1.7.2. Опыт реализации программы СКАТ на уровне стационаров.....	46
1.8. Проблема антибиотикотерапии на фоне COVID-19.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
2.1. Дизайн исследования.....	57
2.2. Определение этиологической структуры инфекций и антибиотикорезистентности основных выделенных микроорганизмов.....	57
2.3. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов (АТС/DDD анализ).....	60
2.4. Оценка реализации программы СКАТ на основании динамики индекса лекарственной устойчивости.....	62

2.5. Оценка рациональности антибактериальной терапии, проводимой у пациентов с нозокомиальными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19.....	64
2.6. Статистическая обработка данных.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
3.1. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентность ключевых возбудителей.....	68
3.2. Результаты проведения фармакоэпидемиологического анализа потребления антибактериальных препаратов (АТС/DDD анализ).....	76
3.3. Результаты внедрения программы СКАТ на основании динамики индекса лекарственной устойчивости.....	86
3.4. Результаты оценки рациональности антибактериальной терапии, проводимой у пациентов с нозокомиальными инфекциями, развившимися в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19.....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Глобальный рост уровня антибиотикорезистентности является одной из важнейших проблем мирового здравоохранения. В апреле 2014 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала доклад – «Устойчивость к противомикробным препаратам», в котором была определена главная угроза эффективного проведения профилактики и лечения бактериальных инфекций, а именно резистентность к антибактериальным препаратам (АБП) [1]. В условиях продолжающегося роста антибиотикорезистентности суммарные потери общемирового ВВП к 2050г. составят более 100 трлн долларов, а количество преждевременной смерти людей в два раза превысит численность населения России [2].

Наибольший вклад в проблему антибиотикорезистентности на мировом уровне вносят патогены группы ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Эти патогены были включены ВОЗ в список самых приоритетных угроз, требующих немедленной разработки новых антибиотиков, вследствие их способности быстрее другие патогенов развивать высокий уровень антибиотикорезистентности [3].

Отдельно стоит отметить проблему антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Исходя из опубликованных данных, среднемировой уровень распространенности инфекционных осложнений у пациентов, госпитализированных в ОРИТ составляет около 50% [4]; [5]. При этом за возникновение инфекции в ОРИТ в значительной степени ответственны резистентные грамотрицательные бактерии, в первую очередь карбапенем-резистентные штаммы *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* [6]; [7]. Преобладание таких патогенов в этиологической структуре инфекций приводит к более тяжелому течению заболевания, увеличению сроков

госпитализации, в т.ч в ОРИТ, необходимости применения комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) с использованием препаратов из группы резерва [8]. Все это, несомненно, ведёт с одной стороны к ухудшению прогноза для здоровья и жизни пациентов, с другой – к неизбежному повышению затрат на лечение.

В настоящее время основным направлением борьбы с проблемой растущей антибиотикорезистентности является рациональное назначение антибиотиков. Однако по имеющимся данным до 50% всех назначений антибиотиков в стационарах расцениваются экспертами как необоснованные [9]; [10]. Вместе с тем именно нерациональная АБТ рассматривается как одна из фундаментальных причин роста антибиотикорезистентности [11]. Это делает крайне актуальным проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления АБП и непрерывного микробиологического мониторинга с целью повышения эффективности терапии. Одним из основных способов решения проблемы нерационального использования антибиотиков является внедрение в стационары так называемых программ управления и контроля АБТ (так называемые antimicrobial stewardship program), включающих в себя мероприятия, направленные на повышенный контроль различных аспектов, связанных с назначением антибактериальных средств. Об эффективности их внедрения в стационарах свидетельствует целый ряд систематических обзоров и мета-анализов [12-15]. Данная стратегия также реализуется в ряде стационаров РФ в виде программы «Стратегия Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ)» [16]. Эффективность внедрения программы СКАТ подтверждена российскими исследователями [17-20]. Было выявлено снижение частоты выделения карбапенем-резистентных штаммов грамотрицательных бактерий и метициллин-резистентного *S. aureus*, снижение средней длительности курса антибиотикотерапии и снижение индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) для патогенов группы ESKAPE.

Нельзя не отметить проблему антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Согласно результатам ряда исследований, нозокомиальная инфекция, частота которой у

госпитализированных пациентов с COVID-19 может составлять до 15%, является серьёзным осложнением данного заболевания [21]; [22]. По имеющимся данным, около 50% пациентов, умерших от COVID-19 имели нозокомиальную инфекцию [22]; [23]. Таким образом, можно утверждать, что пациенты с присоединившейся бактериальной инфекцией имеют более высокий риск смерти, а эффективная противомикробная терапия является одной из ключевых мер для успешного лечения COVID-19 [24]. Одновременно с этим крупные систематические обзоры и мета-анализы указывают на существенное избыточное назначение антибактериальных препаратов по сравнению с реальным уровнем выявления нозокомиальных инфекций [25]; [26]. Такой дисбаланс в перспективе может внести существенный негативный вклад в проблему антибиотикорезистентности, и наилучшим способом решения данной проблемы может стать внедрение Стратегии контроля антимикробной терапии в стационары, перепрофилированные под лечение COVID-19.

Таким образом, не вызывает сомнений важность внедрения программ контроля антимикробной терапии на уровне стационаров (в т.ч. перепрофилированных под лечение COVID-19) с целью оптимизации и повышения эффективности терапии инфекций, в первую очередь нозокомиальных. Полученные результаты по реализации такой программы, позволят выявить проблемные точки, оптимизировать АБТ в условиях стационара.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для диссертационного исследования является неуклонно прогрессирующий уровень антибиотикорезистентности в сочетании с высоким уровнем нерациональных назначений антибактериальных препаратов, который определяется как по зарубежным данным, так и по отечественным.

Исходя из проведенных ранее зарубежных исследований следует, что основным и наиболее эффективным способом борьбы с нерациональным

использованием антибактериальных препаратов и, как следствие, растущим уровнем антибиотикорезистентности, является внедрение в стационары антимикробных программ управления.

В Российской Федерации отмечается низкий уровень изученности эффекта от внедрения антимикробных программ управления в стационары, в особенности, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, отсутствуют исследования, посвященные вопросу рациональности назначения антибактериальных препаратов у пациентов в стационарах, перепрофилированных для лечения COVID-19.

Таким образом, результаты данной работы направлены на изучение вопросов антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций, назначения антибактериальных препаратов для их лечения, эффективности внедрения в стационар антимикробной программы управления и на целесообразность внедрения подобной программы в стационары, перепрофилированные для лечения COVID-19.

Цель и задачи исследования

Цель работы - оптимизация антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в условиях многопрофильного стационара на основании комплексного анализа проблемы антибиотикорезистентности и текущей практики применения антибактериальных препаратов.

Для достижения поставленной цели установлены следующие задачи:

1. Установить этиологическую структуру нозокомиальных инфекций и динамику антибиотикорезистентности основных возбудителей данных инфекций у пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар г. Москвы в допандемийный период и на фоне COVID-19.

2. Провести анализ объемов потребления АБП, потенциально эффективных в отношении ключевых выявленных возбудителей нозокомиальных инфекций.

3. На основании полученных микробиологических и фармакоэпидемиологических данных, провести анализ эффективности внедрения программы СКАТ на основании динамики изменений ИЛУ.

4. На основании полученных микробиологических и фармакоэпидемиологических данных разработать пути оптимизации и рационализации антимикробной химиотерапии.

5. Провести анализ рациональности АБТ, проводившейся пациентам с нозокомиальными инфекциями, госпитализированным в ОРИТ с COVID-19.

Научная новизна работы

1. Получены актуальные данные о фармакоэпидемиологической характеристике потребления АБП для терапии нозокомиальных инфекций в условиях реальной клинической практики.

2. Проведен анализ динамики антибиотикорезистентности ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в стационаре г. Москвы.

3. Проведен анализ эффективности внедрения программы СКАТ на основании динамики изменений ИЛУ.

4. Впервые в РФ проведен анализ рациональности АБТ, проводившейся пациентам с нозокомиальными инфекциями, госпитализированным в ОРИТ с COVID-19 и её влияние на выживаемость пациентов.

5. Разработаны предложения по оптимизации выбора антибиотиков для терапии нозокомиальных инфекций на основании данных фармакоэпидемиологического и микробиологического исследований (впервые для стационара, перепрофилированного для лечения COVID-19).

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные данные позволили оценить антибиотикорезистентность и её динамику для ключевых возбудителей нозокомиальных инфекций в стационаре г. Москвы и выявить преобладание устойчивой грамотрицательной флоры.

2. Полученные данные об эффективности реализации программы СКАТ позволили установить положительный эффект от данной программы в виде статистически значимого снижения ИЛУ для части ключевых возбудителей нозокомиальных инфекций (*K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecium*).

3. Полученные данные о проводимой АБТ у пациентов с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 позволили выявить высокий уровень нерациональной АБТ у данной категории пациентов и статистически значимую связь между выживаемостью и проведением рациональной антибактериальной терапии.

Методология и методы исследования

Данная работа была произведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. В диссертационной работе была выполнена серия ретроспективных анализов. В данном исследовании были изучены 1425 штаммов микроорганизмов, взятых от 593 пациентов в возрасте от 18 лет мужского и женского пола с признаками нозокомиальной инфекции, в том числе 560 штаммов, взятых от 220 пациентов, которым согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020)» был поставлен диагноз новая коронавирусная инфекция, из которых у 138 пациентов была изучена рациональность проводимой АБТ и её связь с выживаемостью.

Также был проведен ретроспективный анализ потребления АБП в соответствии с принципами АТС/DDD методологии.

На основании данных, полученных в ходе анализа микробиологических исследований и потребления АБП был рассчитан ИЛУ, который в дальнейшем был использован как ключевой индикатор эффективности внедрения СКАТ в допандемийном периоде и эффективности проводимой АБТ фоне пандемии COVID-19.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 01-20 от 22.01.2020г.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ доминируют грамотрицательные патогены из группы ESKAPE (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) с высоким уровнем резистентности к основным классам антибактериальных препаратов.
2. Внедрение в стационар программы СКАТ способствует обеспечению адекватного уровня потребления АБП.
3. Внедрение в стационар программы СКАТ способно в динамике снизить ИЛУ ключевых возбудителей нозокомиальных инфекций.
4. АБТ в соответствии с принципами СКАТ, способствует снижению летальности у пациентов, госпитализированных с нозокомиальными инфекциями, в том числе с COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена формированием однородной выборки медицинских карт стационарных больных, а также полнотой современных микробиологических и лабораторных исследований. Обработка полученных результатов исследования

произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико - биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Основные положения работы представлены и обсуждены на 31-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2021) на конгрессе Европейского респираторного сообщества (ERS - European Respiratory Society, 2021), на XXIII Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной химиотерапии (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, г. Москва, 2021), на конференции «Вотчаловские чтения 2021» и на II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!» (2024).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20 марта 2024 г.

Личный вклад автора

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах: определение направления исследования, анализ научной литературы по изучаемой теме, включение в исследование больных, их ведение на всех этапах исследования, формирование базы данных. На базе полученных результатов исследования автором лично проведена статистическая обработка результатов и сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях и внедрены в процесс обучения студентов, ординаторов и в клиническую практику.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно - исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (протокол №3 от 30.10.2020).

Внедрение результатов в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. №18 - «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликованы 5 работ, из них 1 работа в издании, рекомендованном Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки РФ, 2 статьи в журналах, включенных в международные базы данных (обе –Scopus), 1 статья в ином издании и 1 работа в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, актуального обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученного материала, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 189 работ, из них на русском языке 34 источника и 155 работ на английском языке. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности в мире

В последнее десятилетие мы стали свидетелями резкого увеличения как доли, так и абсолютного количества бактериальных патогенов, проявляющих множественную резистентность к антибактериальным препаратам. Такие организации, как Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), рассматривают инфекции, вызванные бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, как развивающееся глобальное заболевание и серьезную проблему общественного здравоохранения. Так, например, в США заражение резистентными штаммами выявляется примерно у 2 млн человек в год, из которых погибают около 23 тысяч [27]. В общей сложности во всем мире около 700 000 человек умирают каждый год от резистентных штаммов распространенных бактериальных инфекций, ВИЧ, туберкулеза и малярии. При этом данная цифра, вероятно, занижена по причине недостаточной отчетности и наблюдения [28]. Только около 200 000 человек каждый год умирает от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [29]. Также, например, в Индии устойчивые к антибиотикам неонатальные инфекции вызывают гибель почти 60 000 новорожденных каждый год [30].

Согласно международным критериям, фенотип множественной резистентности (multidrug-resistant - MDR) подразумевает наличие у патогена устойчивости не менее чем к трем различным классам антибактериальных препаратов. Фенотип экстремальной резистентности (extensively drug-resistant - XDR) предполагает наличие у патогена устойчивости ко всем классам антимикробных препаратов за исключением одного или двух. Если же патоген обладает фенотипом панрезистентности (pan-drug-resistant - PDR), то он устойчив ко всем противомикробным препаратам всех классов [31].

Особое эпидемиологическое значение в вопросе антибиотикорезистентности принадлежит патогенам группы ESKAPE. ESKAPE – это акроним, включающий шесть нозокомиальных патогенов, которые проявляют множественную резистентность и вирулентность: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*

Систематический обзор Founou R. и соавт. (2017) посвященный проблеме клинического и экономического воздействия устойчивости к антибиотикам показывает, что патогены ESKAPE связаны с самым высоким риском смертности, что приводит к увеличению расходов на здравоохранение [8].

Постоянное использование антибиотиков спровоцировало появление бактерий с множественной резистентностью (MDR) и экстремальной резистентностью (XDR), которые делают даже самые эффективные лекарства неэффективными. Разработка новых терапевтических средств для лечения резистентных к лекарствам инфекций, особенно вызванных возбудителями ESKAPE, является крайне актуальной задачей [32].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также недавно включила патогены ESKAPE в список из 12 бактерий, против которых срочно необходимы новые антибиотики [3]. Путем использования метода многокритериального анализа координационной группой экспертов был определен приоритет устойчивых к антибиотикам бактерий. Этот метод включал определение 10 критериев, по которым оценивалась каждая устойчивая к антибиотикам бактерия. Были использованы следующие критерии: смертность от всех причин, бремя здравоохранения и бремя общества, распространенность устойчивости, 10-летний тренд устойчивости, трансмиссивность, предотвратимость в больницах и в обществе, излечимость и текущие возможности антибактериальной терапии. На основании оценки вышеуказанных критериев был сформирован окончательный приоритетный рейтинг патогенов, в котором 12 наиболее опасных с точки зрения антибиотикорезистентности бактерий подразделялись на 3 уровня – критический, высокий и средний [3]. Данный рейтинг отображен в Таблице 1.

Таблица 1 - Список ВОЗ приоритетных патогенов для исследований и разработок новых антибиотиков [3]

Критический приоритет	Высокий приоритет	Средний приоритет
<i>Acinetobacter baumannii</i> , резистентная к карбапенемам	<i>Enterococcus faecium</i> , резистентный к ванкомицину	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , резистентный к пенициллину
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , резистентная к карбапенемам	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA, умеренно чувствительный и резистентный к ванкомицину	<i>Haemophilus influenzae</i> , резистентная к ампициллину
<i>Enterobacteriaceae</i> , резистентные к карбапенемам и продуцир. БЛРС	<i>Helicobacter pylori</i> , резистентная к кларитромицину	<i>Shigella spp.</i> , резистентная к фторхинолонам
	<i>Campylobacter</i> , резистентный к фторхинолонам	
	<i>Salmonella spp.</i> , резистентная к фторхинолонам	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , резистентная к фторхинолонам и цефалоспорином 3-го поколения	

Наконец, стоит упомянуть о том, что в долгосрочной перспективе лечение пациентов, инфицированных лекарственно-устойчивыми патогенами, обходится намного дороже из-за более длительных сроков госпитализации и использования более сильных и дорогостоящих антибактериальных препаратов. Согласно оценкам, ежегодное экономическое бремя, связанное с лечением устойчивых к антибиотикам первой линии инфекций, составляет порядка 20 млрд долларов ежегодно только лишь в США [33]. В Европе эта цифра составляет около 1,5 млрд евро ежегодно, что включает экономические последствия, связанные с количеством потерянных рабочих дней, оцениваемые примерно в 450 млн евро в год [34].

Устойчивость к противомикробным препаратам является естественным процессом, который мы можем наблюдать с момента открытия первых антибиотиков и, действительно, гены, которые придают лекарственную устойчивость некоторым штаммам бактерий предшествуют антибиотикам на миллионы лет [35]. Тем не менее, антибиотикорезистентность становится всё более серьёзной и глобальной проблемой в настоящее время, потому что чрезмерное

использование противомикробных препаратов с каждым годом всё больше усиливает тенденцию, при которой устойчивость микроорганизмов неуклонно растёт, но нам не хватает новых препаратов, чтобы адекватно преодолевать резистентность. Такая картина делает крайне актуальными меры, призванные остановить или как минимум замедлить прогрессирование антибиотикорезистентности.

1.2. Механизмы антибактериальной резистентности

Механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам можно разделить на несколько широких категорий, в том числе инактивация/изменение лекарств (продукция бактериями ферментов); модификация участков связывания (мутация гена, кодирующего пенициллин-связывающие белки (ПСБ), изменение мишени сшивки пептидогликана); изменение проницаемости клеток, приводящее к снижению внутриклеточного накопления лекарств (уменьшение количества пориновых белков на наружной мембране бактериальной клетки, наличие у бактерий мембранных белков, функционирующих как отводящие насосы, способствующих удалению антибиотика из клетки) и образование биопленок [36-38].

Для патогенов группы ESKAPE характерно многообразие механизмов антибиотикорезистентности. Причем у одного и того же патогена резистентность может быть обусловлена функционированием сразу несколько механизмов. Полная характеристика возможных механизмов, определяющих резистентность патогенов группы ESKAPE, отображена в Таблице 2.

Таблица 2 - Основные механизмы антибиотикорезистентности микроорганизмов ESKAPE

Микроорганизм (ESKAPE)	Основные механизмы антибиотикорезистентности	Источник
<i>E. faecium</i>	Изменение мишени сшивки пептидогликана	[39]
<i>S. aureus</i>	Экспрессия ПСБ2а	[40]
	Формирование биопленок	[41]
<i>K. pneumoniae</i>	Продукция ферментов типа TEM, SHV, CTX-M	[42] [43]
	Продукция KPC	[44]
	Продукция MBL типа IMP	[45]
	Продукция MBL типа NDM-1	[46]
	Продукция AmpC бета-лактамаз	[47]
	Потеря пориновых белков OprK35 и OprK36	[48] [49]
	Формирование биопленок	[41]
<i>A. baumannii</i>	Продукция ферментов CTX-M	[43]
	Продукция MBL типа IMP	[46]
	Продукция MBL типа VIM	[46]
	Продукция ферментов типа OXA	[49]
	Потеря 29-kDa белка внешней мембраны	[50]
	Гиперпродукция отводящего насоса RND AdeABC	[51]
	Формирование биопленок	[41]
<i>P. aeruginosa</i>	Продукция ферментов типа TEM	[42]
	Продукция ферментов CTX-M	[43]
	Продукция MBL типа IMP	[46]
	Продукция MBL типа VIM	[46]
	Продукция AmpC бета-лактамаз	[48]
	Продукция ферментов типа OXA	[42]
	Уменьшение количества поринового белка OprD	[52]
	Отводящие насосы MexAB-OprM и MexCD-OprJ	[53]
	Формирование биопленок	[41]
<i>Enterobacter spp.</i>	Продукция ферментов CTX-M	[43]
	Продукция ферментов TEM	[43]
	Продукция MBL типа IMP	[46]

Таким образом, по данным обширного числа публикаций, патогены группы ESKAPE обладают большим потенциалом к формированию устойчивости к антибактериальным препаратам, что позволяет рассматривать реализацию мероприятий, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности в отношении микроорганизмов, относящихся к данной группе, как крайне актуальную задачу современного здравоохранения.

1.3. Антибиотикорезистентность патогенов ESKAPE

1.3.1. *Enterococcus faecium*

Enterococcus - род бактерий семейства Enterococcaceae. Это грамположительные факультативные анаэробы, которые часто встречаются парами или цепочками. Их обычная среда обитания - кишечник людей и животных. Существует более 20 видов энтерококков, но *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* являются наиболее клинически значимыми. Большинство инфекций, вызванных энтерококками, являются эндогенными, но у госпитализированных пациентов может наблюдаться перекрестное инфицирование [54]. Уровень устойчивости энтерококков к противомикробным препаратам вызывает особое беспокойство, особенно частота встречаемости устойчивых к ванкомицину энтерококков (VRE), которые в основном связаны с *E. faecium* (VREfm). Существует шесть типов VRE (Van-A-E и Van-G), причем van-A является наиболее распространенным и демонстрирует самые высокие уровни устойчивости ко всем гликопептидным антибиотикам [Smith A. et al., 2009]. Данные, собранные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) за период с 2011 по 2014 год в отношении устойчивых к антибиотикам госпитальных инфекций, показали высокую, но снижающуюся распространенность VREfm (в США, с 80,5% в 2011 году до 75,6% в 2014 году) [55]; [56]. Данные Европейского центра болезней и контроля (ECDC) за 2016 г. показали, что данные эпиднадзора по VREfm

различаются между европейскими странами [57]. Например, доля VREfm составляет <1% в Швеции, Финляндии, Нидерландах и Франции; в то время как по Кипру сообщается о самой высокой доле - 46,3%. Заметный рост доли VREfm произошел в следующих странах Восточной Европы: Румынии, Латвии, Литве, Польше, Венгрии, Словакии, Хорватии, Кипре и Болгарии (Таблица 3) [57].

Таблица 3 - Доля VREfm в европейских странах за 2016 г. [57]

Страна	Доля VREfm, %
Румыния	39
Латвия	28,6
Литва	21,3
Польша	26,2
Венгрия	22,4
Словакия	26,4
Хорватия	22,1
Кипр	46,1
Болгария	18,2

Данные, полученные из Австралии, свидетельствуют о тенденции к увеличению распространенности VRE, как и во многих странах Европы. Отчеты AESOP и AURA (Австралийская программа лечения энтерококкового сепсиса и Потребление антибиотиков и устойчивость к противомикробным препаратам в Австралии) показывают стойкое увеличение VREfm с 36,5% в 2010 г. до 48,7% в 2015 г. [58].

Таким образом, можно утверждать, что штаммы VREfm характеризуются повсеместным распространением, и во многих странах и регионах наблюдается отрицательная динамика в отношении антибиотикорезистентности данного патогена.

1.3.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus - грамположительный микроорганизм, возбудитель инфекций кожи и мягких тканей (ИКМ), остеомиелита, эндокардита и пневмонии, а также других серьезных инфекций, которые в конечном итоге могут привести к бактериемии и сепсису. Штаммы этой бактерии постепенно приобретали детерминанты устойчивости к противомикробным препаратам на протяжении всей эры антибиотиков. Устойчивость к метициллину у *S. aureus* обусловлена наличием гена *mecA* (или *mecC*), который кодирует пенициллин-связывающий белок PBP2a, имеющий низкое сродство к полусинтетическим пенициллинам [59]. Эти детерминанты устойчивости к метициллину являются частью мобильного генетического элемента, называемого стафилококковой кассетной хромосомой *mec* (SCC*mec*), который встроен в хромосому *S. aureus*. Самые последние данные о заболеваемости метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), полученные из 85 (44%) государств-членов ВОЗ, содержат значения, превышающие 20% во всех регионах ВОЗ и даже 80% в некоторых странах. Интересно, что данные с 2013 по 2016 год показали снижение распространенности MRSA в США и Европе, хотя показатели смертности по-прежнему очень высоки. Для большинства европейских стран распространенность MRSA среди инвазивных штаммов *S. aureus* колеблется от 1,2 до 50,5%, причем процент в странах Средиземноморья выше, чем в Северной Европе. При этом, динамика распространения устойчивости к метициллину отличается в разных странах. В Испании, например, этот показатель увеличился с 2013 по 2016 год, достигнув 25,8% [60]. В Швейцарии за период с 2004 по 2014 год доля MRSA наоборот снизилась с 14% до 8% [61]. Снижение уровня MRSA с 50% до 42,2% также было зафиксировано в исследовании Sader и соавт. в больницах США с 2010 по 2016 гг. [62]. Результаты ретроспективного исследования, проводившегося в Южной Африке за период с 2011 по 2015 гг. выявили снижение доли MRSA с 28% до 18% [63]. По данным программы антимикробного надзора SENTRY в 2005-2008 гг. международный уровень MRSA составил 44,2%, а в 2016г. этот показатель

снизились до 39% [64]. Схожие цифры получены в ходе исследования S. Gandra и соавт., проводившегося с 2008 по 2014 гг. в Индии [65]. Полученный результат MRSA среди выделенных из крови штаммов *S. aureus* составил 44,2%. Интересные результаты удалось зафиксировать в ходе ретроспективного анализа данных из крупной больницы в Китае за 20-летний период времени. Так, в 1998 году уровень MRSA составлял 8,4%, однако в 2017 году этот показатель увеличился почти в 8 раз и составил 63% [66].

Таким образом, можно утверждать, что проблема MRSA является на текущий момент глобальной и затрагивает подавляющее число стран. Несмотря на то, что в последние годы наблюдается некоторое снижение уровня MRSA, в целом, его доля по-прежнему остаётся на крайне высоком уровне в сравнении с показателями 20-летней давности.

1.3.3. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae – факультативно-аэробный грамотрицательный микроорганизм, относящийся к семейству энтеробактерий. Широко распространен в природе и может колонизировать верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [67]. Является возбудителем нескольких типов инфекций у людей, включая инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и инфекции кровотока [68]. Классически считался условно-патогенным, нозокомиальным микроорганизмом, который поражал только хозяев с ослабленным иммунитетом, и в прошлом хорошо поддавался терапии бета-лактамами и другими антибиотиками, эффективными против семейства *Enterobacteriaceae*. Однако наличие большого дополнительного генома плазмид и локусов хромосомных генов способствовало постепенному увеличению доли гипервирулентных и антибиотико-резистентных штаммов, которые на текущий момент представляют глобальную проблему [67]; [69]; [70].

За последние 10 лет во всем мире резко возросла заболеваемость карбапенем-резистентными энтеробактериями (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* – CRE), во многом за счёт *K. pneumoniae*, (carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP)) [71]. Так, например, за период с 2005 по 2014 гг. в Китае доля штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к имипенему и меропенему, увеличилась с 2,4% до 10,5% и с 2,6% до 13,4% соответственно [72]. CRKP эндемична для многих регионов, включая США, Израиль, ряд южноамериканских стран [73 - 75].

В европейских странах за последние годы наблюдается разнонаправленная динамика в отношении антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* [76]. По данным Европейской системы по надзору за антимикробной резистентностью (EARSS) – международной организации, занимающейся изучением состояния антимикробной резистентности (AMP) в Европе - уровень резистентности к карбапенемам в ряде стран либо остался неизменным, либо снизился, как, например, в Италии, но в то же время имеются страны, где данный показатель значительно возрос (Таблица 4).

Таблица 4 - Динамика резистентности к карбапенемам CRKP штаммов за 2015-2018 гг. [76]

Страна	Доля CRKP в 2015г., %	Доля CRKP в 2018г., %
Чехия	0,3	0,3
Германия	0,1	0,4
Франция	0,5	0,5
Нидерланды	0,1	0,5
Португалия	3,4	11,7
Италия	33,5	26,8
Греция	61,9	63,9

Средневзвешенное значение резистентности к карбапенемам у *K. pneumoniae* в странах Европы составляет на 2018 г. 7,5% (данные от 2015 г. составляют 6,9%).

Также следует отметить, что для фторхинолонов, аминогликозидов и цефалоспоринов третьего поколения средневзвешенный показатель резистентности равен 31,6%, 22,7% и 31,7% соответственно на 2018 г. Результаты

2015 г. для фторхинолонов составили 30,1%, для аминогликозидов – 24,2% и для цефалоспоринов третьего поколения – 31% [76].

Таким образом, можно говорить о том, что на данный момент имеет место своеобразный порочный круг возрастающей резистентности *Enterobacteriaceae*. Высокий уровень резистентности к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам приводит к увеличению потребления карбапенемов, что, в свою очередь, увеличивает давление отбора и облегчает распространение CRE [77].

Варианты же лечения CRE-инфекций ограничены. К антибиотикам, которые как правило проявляют активность против CRE *in vitro*, относятся колистин, тигециклин и фосфомицин, но есть опасения относительно их эффективности, ограниченного клинического опыта их использования, более частых побочных эффектов, быстрого развития резистентности во время лечения. Кроме того, обзор доступных данных о схемах лечения, включающих вышеупомянутые антибиотики, выявил, что показатели смертности среди пациентов, получавших один антибиотик, проявлявший активность *in vitro*, существенно не отличались от показателей смертности у пациентов, не получавших активной терапии [78]. Комбинированная терапия с двумя или более активными агентами показала улучшение выживаемости среди пациентов с высокой вероятностью смерти [79]. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они получены в результате наблюдательных исследований.

Колистин часто используется для лечения инфекций CRE, но у пациентов, инфицированных CRE, может развиться устойчивость при терапии данным антимикробным агентом. Устойчивость к колистину среди штаммов CRE может быстро образовываться в стационарах с увеличенным потреблением колистина [80]; [81]. Стремительное распространение устойчивости к колистину было также подтверждено открытием переносимых плазмид-опосредованных генов устойчивости к колистину, которые могут более легко передавать устойчивость к колистину между бактериями [82]. Появление устойчивых к колистину штаммов CRE, которые также проявляют резистентность почти ко всем другим антибиотикам или, возможно, ко всем антибиотикам, т.е. панрезистентные штаммы

CRE [83]; [84] в настоящее время возникают как следствие неспособности контролировать CRE.

Таким образом, на текущий момент очевиден неуклонно прогрессирующий уровень антибиотикорезистентности. Не вызывает сомнений необходимость мероприятий, направленных на сдерживание данного негативного тренда.

1.3.4. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter spp. - глюкозно-неферментирующие, неподвижные, каталазоположительные, оксидазонегативные, аэробные грамотрицательные коккобациллы. *Acinetobacter baumannii* на текущий момент рассматривается как патоген, ответственный за различные инфекции, включая пневмонию, инфекции кровотока, инфекции кожи и мягких тканей и инфекции мочевыводящих путей, характеризующийся к высокой заболеваемостью и смертностью [85]. Так, например, среди бактерий, за которыми ведется наблюдение Китайской программой устойчивости к противомикробным препаратам *A. baumannii* была третьей по распространенности грамотрицательной бактерией после *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [86]. А в Юго-восточной Азии *A. baumannii*, резистентная к карбапенемам, является наиболее распространенным патогеном, связанным с нозокомиальными инфекциями [87].

За последние годы в связи с высоким уровнем использования антибиотиков широкого спектра действия быстрое повышение лекарственной устойчивости *A. baumannii* стало актуальной проблемой во всем мире. В добавление к его внутренней устойчивости ко многим широко используемым антибиотикам, этот патоген способен быстро приобретать дополнительную устойчивость в ответ на новые антибиотики широкого спектра действия [88]. Возникновение множественной резистентности (MDR), экстремальной резистентности (XDR) и даже панрезистентности (PDR) является обычным явлением среди штаммов *A. baumannii* [89]. Следует отметить, что на данный момент препаратами выбора для

лечения инфекций, ассоциированных с *Acinetobacter baumannii* являются карбапенемы, в том числе у критически больных пациентов [90]. Однако неуклонное распространение устойчивых к карбапенемам *A. baumannii* в последние два десятилетия привели к тому, что *A. baumannii*, резистентная к карбапенемам внесена в список наиболее приоритетных патогенов, остро нуждающихся в новых противомикробных препаратах во всем мире, Всемирной Организацией Здравоохранения в феврале 2017 г. [3]. В первую очередь это связано с тем, что *Acinetobacter spp.*, и особенно *A. baumannii*, обладают обширными внутренними механизмами устойчивости к противомикробным препаратам в сочетании с присущей им способностью легко приобретать новые детерминанты устойчивости с помощью мобильных генетических элементов, таких как плазмиды, транспозоны и геномные острова [85]; [91].

10-летний мониторинг за динамикой антибиотикорезистентности штаммов *A. baumannii* в Китае выявил стойкий негативный тренд по данному показателю [92]. Если в 2004 г. уровень резистентности к имипенему составлял 13,3%, то к 2014 г. частота выявления резистентных штаммов выросла почти в 5 раз и превысила 70%, а доля XDR штаммов составила более 60% [92].

В европейских странах аналогично с *K. pneumoniae* за период с 2015 по 2018 гг. по данным EARSS динамика антибиотикорезистентности крайне вариабельна [76] (Таблица 5).

Таблица 5 - Динамика выявления карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* за 2015-2018 гг. [76]

Страна	Доля карбапенем-резистентных штаммов в 2015 г., %	Доля карбапенем-резистентных штаммов в 2018 г., %
Германия	6,5	4,4
Франция	5,6	6,5
Португалия	57,7	30,7
Италия	78,3	79,2
Греция	93,5	92,4
Хорватия	89	95,5

Продолжение Таблицы 5

Румыния	81,5	85,3
---------	------	------

Средневзвешенный показатель резистентности *A. baumannii* к карбапенемам за период 2015-2018 гг. в целом остался неизменным и составил 32,1 % и 31,9 % соответственно, однако следует принимать во внимание тот факт, что в ряде стран доля резистентных штаммов превышает 80 и даже 90%.

Таким образом, учитывая ограниченные терапевтические возможности лечения инфекций, ассоциированных с карбапенем-резистентными штаммами очевидна необходимость постоянного контроля антибиотикорезистентности штаммов *Acinetobacter baumannii* и принятие комплексных мер, направленных на сдерживание данного показателя.

1.3.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa - неферментирующая грамотрицательная бактерия, повсеместно распространенная в водной среде в природе. Считается условно-патогенным возбудителем и основной причиной инфекции у госпитализированных пациентов с локальными или системными нарушениями иммунитета. Может вызывать пневмонию (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию), инфекции кровотока и инфекции мочевыводящих путей [93]. *P. aeruginosa* обладает природной устойчивостью к большинству антимикробных препаратов. В числе тех, которые сохраняют активность, находятся некоторые фторхинолоны (например, цiproфлоксацин и левофлоксацин), аминогликозиды (например, гентамицин, тобрамицин и амикацин), некоторые бета-лактамы (например, пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, цефепим, цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авибактам, имипенем, меропенем, дорипенем) и полимиксины [76]. Наряду с *K. pneumoniae* и *A. baumannii* карбапенем-резистентные штаммы данного микроорганизма находятся в числе самых приоритетных с позиции необходимости

новых антибиотиков [3]. По имеющимся данным на *P. aeruginosa* приходится 10-20% случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), и уступает она только *S. aureus* [57]. При этом по результатам ряда работ смертность от ВАП, вызванной *P. aeruginosa*, составляет 32%-48,8% [94 - 96]. Также по имеющимся данным крайне высок уровень смертности от инфекций кровотока, вызванных *P. aeruginosa* – он составляет 43,2-58,8% [96 - 98]. Наиболее распространенная оценка доли MDR-штаммов по данным большого количества исследований составляет 15-30% [62]; [99]; [100]. Если рассматривать динамику средневзвешенного уровня MDR-штаммов *P. aeruginosa*, за 2015-2018гг. по странам Европы то можно отметить некоторое снижение данного показателя с 15,1 до 12,8%. [76]. В отношении уровня карбапенем-резистентных штаммов также как и в случае с другими грамотрицательными патогенами прослеживается разнонаправленная динамика. Подробная характеристика по странам представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Динамика выявления карбапенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* за 2015-2018 гг. [76]

Страна	Доля карбапенем-резистентных штаммов в 2015 г., %	Доля карбапенем-резистентных штаммов в 2018 г., %
Словакия	51,9	44
Франция	16,4	16
Чехия	10,6	18
Италия	23	15,8
Греция	40,4	37,5
Хорватия	38,5	27,6
Швеция	6,5	4,4

Как видно из таблицы, можно отметить как страны где уровень предельно низок, так и страны где даже несмотря на нисходящий тренд частоты выявления карбапенем-резистентных штаммов, сам уровень их выявления остается на крайне высоких значениях.

1.4. Современное состояние проблемы нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Нельзя не упомянуть о проблеме инфекций в реанимационных отделениях. Данный вопрос на международном уровне максимально подробно представлен в последовательных исследованиях EPIC, проведенных в 2007 и 2017 гг.. Обе работы были проведены в виде 1-дневного проспективного многоцентрового точечного исследования распространенности. Благодаря данным исследованиям удалось определить основные факторы, способствующие повышенной смертности, а также была получена динамика частоты возникновения инфекций у реанимационных пациентов, динамика этиологической структуры инфекций в реанимационных отделениях стационаров и антибиотикорезистентности основных возбудителей для всех ключевых регионов планеты [4]; [5]. В исследовании EPIC 2 из 13796 пациентов инфекция в ОРИТ на момент наблюдения отмечалась у 7087 пациентов (51%), без уточнения нозокомиальная она или нет. У 4947 из них (69,8%) был выделен хотя бы 1 патоген из биоматериала. При этом не сообщалось какая доля пациентов была подвержена микст-инфекции. Данные исследования EPIC 3 выявили, что из 15 165 пациентов у 8135 из них (54%) была по крайней мере 1 предполагаемая или доказанная инфекция в день исследования, а у 1921 (24%) из этих пациентов была выявлена микст-инфекция. При этом было установлено, что в 3474 случаях (44% всех предполагаемых или доказанных инфекций) инфекция была классифицирована как внебольничная, в 2724 случаях (34,5%) – как нозокомиальная, а в 1706 случаях (21,6%) – как развившаяся в ОРИТ. Из числа пациентов с предполагаемой или доказанной инфекцией у 5259 (65%) был выделен по крайней мере 1 патоген из биоматериала, а у 2299 (43,7%) этих пациентов было более 1 положительной культуры. Общие результаты по локализации инфекций и этиологической структуре приведены в Таблице 7 и Таблице 8 соответственно [4]; [5].

Таблица 7 - Локализация инфекций в ОРИТ по данным исследований ЕРИС 2 и ЕРИС 3 [4]; [5]

Локализация инфекции	ЕРИС 2	ЕРИС 3
Верхние или нижние дыхательные пути, n (%)	4503 (63,5%)	4893 (60,1%)
Брюшная полость, n (%)	1392 (19,6%)	1490 (18,3%)
Кровь, n (%)	1071 (15,1%)	1239 (15,2%)
Почки и мочевыводящие пути, n (%)	1011 (14,3%)	1138 (14%)
Кожа и мягкие ткани, n (%)	467 (6,6%)	518 (6,4%)
Катетер-ассоциированная инфекция, n (%)	332 (4,7%)	255 (3,1%)
ЦНС, n (%)	208 (2,9%)	314 (3,9%)
Другие, n (%)	540 (7,6%)	529 (6,5%)
Всего, n (%)	7087 (100%)	10376 (100%)

Как видно из Таблицы 7 доминирующим очагом инфекций в обоих исследованиях были верхние или нижние дыхательные пути. При этом сама структура инфекций существенных изменений не претерпела.

Таблица 8 - Этиологическая структура инфекций в ОРИТ по данным исследований ЕРИС 2 и ЕРИС 3 [4]; [5]

Микроорганизм	ЕРИС 2	ЕРИС 3
Выделена положительная культура, n (%)	4947 (69,8)	5259 (64,6)
Грамотрицательные микроорганизмы, n (%)	3077 (62,2)	3540 (67,3)
<i>E. coli</i> , n (%)	792 (16)	902 (17,2)
<i>Enterobacter</i> , n (%)	345 (7)	196 (3,7)
<i>Klebsiella species</i> , n (%)	627 (12,7)	973 (18,5)
<i>Pseudomonas species</i> , n (%)	984 (19,9)	850 (16,2)
<i>Acinetobacter species</i> , n (%)	435 (8,8)	602 (11,4)
Другие, n (%)	840 (17)	1306 (25,3)
БЛРС-продуцирующие штаммы, n (%)	93 (1,9)	-
Грамположительные микроорганизмы, n (%)	2315 (46,8)	1946 (37)

Продолжение Таблицы 8

<i>S. aureus</i> , n (%)	1012 (20,5)	390 (7,4)
MRSA, n (%)	507 (10,2)	245 (4,7)
<i>S. epidermidis</i> , n (%)	535 (10,8)	-
<i>S. pneumoniae</i> , n (%)	203 (4,1)	144 (2,7)
VSE, n (%)	352 (7,1)	278 (5,3)
VRE, n (%)	186 (3,8)	80 (1,5)
Другие, n (%)	319 (6,4)	803 (15,3)
Анаэробы, n (%)	222 (4,5)	183 (3,5)
Другие бактерии, n (%)	76 (1,5)	92 (1,7)
Грибы, n (%)	-	864 (16,4)
<i>Candida</i> , n (%)	843 (17)	777 (14,7)
<i>Aspergillus</i> , n (%)	70 (1,4)	76 (1,4)
Другие, n (%)	50 (1)	61 (1,2)
Паразиты, n (%)	34 (0,7)	43 (0,8)
Примечание - «-» - нет данных		

В примечании к данным, представленным в оригинальных статьях, указано, что процентные показатели не обязательно равны 100, поскольку у пациентов могло быть более 1 типа инфекции или микроорганизма.

Как видно из Таблицы 8, в обоих исследованиях преобладает грамотрицательная флора, причем по данным исследования EPIC 3 можно заключить, что её доля в динамике возросла. В отношении отдельных патогенов зафиксирована разнонаправленная динамика. Так, например, доля *Klebsiella species* и *Acinetobacter species* выросли, а доля *Pseudomonas species* наоборот несколько снизилась наряду со *S. aureus* [5].

В ходе исследования EPIC 3 также была оценена антибиотикорезистентность ключевых грамотрицательных патогенов. В результате было установлено, что доля карбапенем-резистентных штаммов для *Acinetobacter species* составила 70,3%, для *Klebsiella species* – 51,1%, а для *Pseudomonas species* – 15,7% [5].

Также по результатам исследования EPIC 3 были определены основные факторы, способствующие повышенной госпитальной смертности. Было установлено, что инфекция, приобретенная в отделении интенсивной терапии, статистически значимо связана с более высоким риском госпитальной смертности

по сравнению с внебольничной инфекцией (ОШ, 1,32 [95% ДИ, 1,10-1,60]; $p = 0,003$). Повышенная вероятность госпитальной смертности также была определена для инфекций, вызванных резистентным к ванкомицину энтерококком (ОШ, 2,41 [95% ДИ, 1,43-4,06]; $p = 0,001$), *Klebsiella species*, устойчивой к β -лактамам, включая цефалоспорины третьего поколения и карбапенемы (ОШ, 1,29 [95% ДИ, 1,02-1,63]; $p = 0,03$), или вид *Acinetobacter*, устойчивый к карбапенемам (OR, 1,40 [95% ДИ, 1,08-1,81]; $p = 0,01$) по сравнению с инфицированием другим микроорганизмом [5].

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать, что проблема антибиотикорезистентности максимально значима для реанимационных отделений. Именно этот вид отделения в первую очередь зависит от того, насколько контролируется уровень антибиотикорезистентности с учетом доли выявленных карбапенем-резистентных штаммов.

1.5. Проблема антибиотикорезистентности в стационарах в Российской Федерации

В России проблема антибиотикорезистентности, особенно в отношении нозокомиальных инфекций, также крайне актуальна. Максимально детально данная проблема была изучена в ходе исследования «Эргини» [101].

Это крупное проспективное многоцентровое обсервационное, охватившее 32 скорпомощных стационара из 18 городов, имеющих более 500 коек было проведено в 2013г. за период с января по май. В общей сложности 3809 пациентов (из них 3504 взрослых и 305 детей) были включены в исследование, диагноз инфекции был установлен у 1315 пациентов, из них на начальном этапе 1087 имели внебольничную инфекцию, а 228 – нозокомиальную. В последствии диагноз нозокомиальной инфекции был задокументирован у 290 пациентов (263 взрослых и 23 детей [101]. Наибольшая концентрация нозокомиальных инфекций была выявлена в ОРИТ – 26,28%. При этом общая доля включенных в исследование

пациентов из ОРИТ составила всего 11,8%. Общая распространенность нозокомиальных инфекций составила в среднем 7,61%, внебольничных – 28,53%. В структуре нозокомиальных инфекций доминировали инфекции нижних дыхательных путей (42,4%) – преимущественно эта группа была представлена пневмонией и ИВЛ-ассоциированной пневмонией (1/2 случаев и 1/3 случаев соответственно). Далее были отмечены инфекции мочевыводящих путей (19,9%), инфекции кожи и мягких тканей (13,4%), абдоминальные инфекции (11,4%) [101]. В этиологической структуре нозокомиальных инфекций у 263 взрослых пациентов преобладали грамотрицательные микроорганизмы (58,8%), ведущим патогеном была *K. pneumoniae* (19,6%). Полная характеристика представлена в Таблице 9.

Таблица 9 - Этиологическая структура нозокомиальных инфекций по результатам исследования «Эргини» [101]

Патоген	Частота, %
Грамотрицательные микроорганизмы	
<i>K. pneumoniae</i>	19,6
<i>E. coli</i>	12,2
<i>A. baumannii</i>	10,9
<i>P. aeruginosa</i>	7,1
<i>P. mirabilis</i>	4,5
<i>Enterobacter spp.</i>	1,9
Другие	2,6
Грамположительные микроорганизмы	
<i>S. aureus</i>	11,3
<i>E. faecalis</i>	7,4
<i>Staphylococcus CN</i>	5,1
<i>E. faecium</i>	3,2
<i>Streptococcus spp.</i>	2,9
<i>S. pyogenes</i>	1,3
Другие	1,6
Грибы рода <i>Candida</i>	8,4

Из 311 выделенных у взрослых пациентов штаммов 274 (88,1%) имели MDR фенотип, а 22 микроорганизма (7,1%) - XDR фенотип. Показатели устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином 3-4 поколения для *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и

E. coli составили 95,1%, 78,6% и 60,5% соответственно. Частота карбапенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* составила 40,9% и 73,5%. Частота MRSA составила 48,6% [101].

В ходе исследования было установлено, что наличие нозокомиальной инфекции достоверно увеличивает длительность стационарного лечения и приводит к удлинению сроков госпитализации в 1,5 раза (в среднем на 8 дней). Показатель летальности у больных, имеющих нозокомиальную инфекцию выше в 5,5 раз, чем в случае её отсутствия. Также было выявлено, что такие факторы риска как предшествующие антибактериальная терапия и госпитализация, инвазивные процедуры, цирроз печени, приём глюкокортикостероидов, почечная недостаточность, сахарный диабет, химиотерапия достоверно повышали риск развития нозокомиальной инфекции [101].

В структуре антибиотиков, применяемых у пациентов с нозокомиальной инфекцией, ведущее место занимал ципрофлоксацин (12,4%), далее – цефоперазон/сульбактам (10,1%), цефтриаксон (9,9%), цефотаксим (6,8%). С учетом установленного в ходе исследования уровня множественной резистентности выделенных патогенов, факт преобладания вышеуказанных антибиотиков может быть расценен как неадекватная антибактериальная терапия. Одновременно с этим частота назначения карбапенемов составила всего 13%, а препаратов с активностью против MRSA – 6,2% [101]. Полный перечень классов антибактериальных препаратов, использовавшихся для терапии нозокомиальных инфекций, представлен в Таблице 10.

Таблица 10 - Антибактериальные препараты, назначавшиеся для лечения нозокомиальных инфекций по результатам исследования «Эргини» [101]

Класс антибактериального препарата	Частота назначения, %
Антистрептококковые цефалоспорины 3 поколения	16,8
Фторхинолоны	19

Продолжение Таблицы 10

Пенициллины широкого спектра, включая ингибиторозащищенные	6,8
Метронидазол	6
Карбапенемы	13
Цефоперазон/сульбактам	10,1
Антистафилококковые бета-лактамы	3,5
Аминогликозиды	4,6
Антисинегнойные цефалоспорины 3-4 поколения	6,4
Макролиды	0,4
Ванкомицин	3,5
Другие анти-MRSA	2,7
Тигециклин	1,2
Другие группы	5,9

По результатам данного исследования можно предположить, что с учетом уровня распространения нозокомиальных инфекций (7,61%) и примерного количества ежегодных госпитализаций (30 млн), в России регистрируется около 2,3 млн случаев нозокомиальной инфекции в год. Исходя из всех полученных результатов, не вызывает сомнений необходимость разработки программ контроля антибактериальной терапии с целью сдерживания роста уровня антибиотикорезистентности локально для каждого конкретного стационара [101].

Ценные данные были получены в ходе другого крупного многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016», посвященного антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов семейства *Enterobacterales*, включившего 49 стационаров из 25 городов России [102]. На момент проведения вышеуказанного исследования, уже было установлено, что энтеробактерии являются самыми частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в РФ [103-105]. При этом за последние годы намечена тенденция к распространению БЛРС-продуцентов [103]. В результате устойчивость госпитальных штаммов энтеробактерий к цефалоспорином превысила 80 %. Так же, на текущий момент в данной группе патогенов отмечается повышение резистентности к карбапенемам [103,104].

Исследование включило 2786 штаммов *Enterobacterales*, которые были выделены у пациентов с подтвержденной нозокомиальной инфекцией, что составило 48,2% от общего числа выделенных нозокомиальных патогенов (5783). Ведущей локализацией инфекции была дыхательная система (38,4%), далее - мочевыводящая система (23,9%), брюшная полость (18,8%). Преобладающими патогенами были *K. pneumoniae* (47,2%), *E. coli* (30%), *P. mirabilis* (5,7%). Доля БЛРС-продуцентов составила 67,8%, при этом для *K. pneumoniae* этот показатель составил 75,6%. Продукция карбапенемаз была выявлена у 14,4% штаммов (в т.ч. у 26,5% штаммов *K. pneumoniae*). Примечательно, что доля продуцентов карбапенемаз существенно выросла - по данным предыдущего этапа исследования она составляла 7,7% [103].

Для *K. pneumoniae* наименьшая чувствительность была зафиксирована для ампициллина (0,7%) и цефотаксима (9,2%), а наибольшая – для цефтазидима/авиабактама (94,5%) и колистина (90,7%). Подробная характеристика чувствительности *K. pneumoniae* представлена в Таблице 11.

Таблица 11 - Чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам по результатам исследования МАРАФОН 2015-2016 [102]

Антибактериальный препарат	Чувствительность, %
Азтреонам	10,7
Амикацин	70,3
Ампициллин	0,7
Гентамицин	36,5
Имипенем	83,4
Колистин	90,7
Меропенем	81,2
Пиперациллин/тазобактам	23,9
Фосфомицин	48,8
Цефепим	10
Цефотаксим	9,2
Цефтазидим	10,9
Цефтазидим/авиабактам	94,5
Ципрофлоксацин	13,5
Эртапенем	58,4

В рамках вышеупомянутого исследования «МАРАФОН 2015-2016» также была оценена ситуация с другими ведущими патогенами [106]; [107]. Так, например, доля *P. aeruginosa*, одного из самых распространенных нозокомиальных патогенов, составила 17,4%, и этот микроорганизм стал вторым по частоте встречаемости после *K. pneumoniae*. Следует отметить, что *P. aeruginosa* имеет низкую природную активность в отношении большинства бета-лактамов, а также характеризуется способностью к быстрому приобретению устойчивости к антимикробным препаратам самых разных групп [108]; [109]. Это приводит к неуклонному росту удельного веса полирезистентных штаммов, в том числе, устойчивых к карбапенемам, что представляет серьёзную проблему в вопросе подбора эффективной антибактериальной терапии [109]; [110].

В структуре инфекций первое место занимали инфекции дыхательных путей (55,8%), далее расположились инфекции кожи и мягких тканей (16,8%), инфекции брюшной полости (11,3%) и инфекции мочевыводящих путей (9,9%).

По данным исследования низкая чувствительность *P. aeruginosa* была зафиксирована в отношении карбапенемов - меропенема (27,8%) и имипенема (32,5%). Самым чувствительным препаратом был колистин (98,6%). Подробная характеристика чувствительности *P. aeruginosa* представлена в Таблице 12.

Таблица 12 - Чувствительность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам по результатам исследования МАРАФОН 2015-2016 [106]

Антибактериальный препарат	Чувствительность, %
Азтреонам	58,6
Амикацин	47,2
Гентамицин	43,7
Имипенем	32,5
Колистин	98,6
Меропенем	27,8
Пиперациллин/тазобактам	38
Цефепим	48,5

Продолжение Таблицы 12

Цефтазидим	43,2
Цефтазидим/авиабактам	58,5
Ципрофлоксацин	36,7

В сравнении с предыдущим аналогичным исследованием 2013-2014 гг. выявлено существенное увеличение резистентности к карбапенемам и продукции карбапенемаз группы VIM [111]. Рост устойчивости к карбапенемам главным образом был обусловлен карбапенемазопродуцирующими штаммами CC235 и CC654. Стоит отметить, что CC235 считается на текущий момент наиболее эпидемиологически значимым клоном в мире, относящимся к категории “высокого риска” [112]; [113].

Схожая картина по данным вышеупомянутого исследования наблюдается и в отношении *A. baumannii* - микроорганизма, занимающего особое положение среди нозокомиальных патогенов. Вспышки инфекций часто связаны с множественной лекарственной устойчивостью, включая появление панрезистентных штаммов, устойчивых ко всем доступным антибиотикам, а показатель летальности для инфекций, вызываемых данным патогеном может достигать 35% [114]. Доля *A. baumannii* в рамках исследования «МАРАФОН 2015-2016» гг. составила 16,8%. Ведущей локализацией инфекции была дыхательная система (55,7%), далее - кожа и мягкие ткани (14,4%), брюшная полость (13%). Резистентность к карбапенемам составила 77,4% для имипенема и 77,1% для меропенема, к амикацину - 89,2%. У 20,5% штаммов была выявлена резистентность ко всем исследуемым антибактериальным препаратам кроме колистина. 76,2% штаммов обладали генами приобретенных карбапенемаз класса D (ОХА-карбапенемазы). При этом по сравнению с аналогичным исследованием прошлых годов [115] установлена отрицательная динамика в виде нарастания резистентности к карбапенемам и продукции карбапенемаз.

Интересная динамика выявлена в рамках крупного многоцентрового исследования «МАРАФОН» 2013-2014гг. в отношении нозокомиальных штаммов

S. aureus (проведенного в 25 стационарах) [116]. Из 418 штаммов, расцененных как нозокомиальные, на долю MRSA пришлось 24,9%. При этом частота MRSA в многоцентровых исследованиях предшествующих лет составляла 33,4% в 2001-2002 гг., 54,4% – в 2006-2008 гг. [117]; [118]. Также снизилась доля нозокомиальных штаммов *S. aureus* в общей этиологической структуре нозокомиальных микроорганизмов – с 16,7% в 2011-2012гг. до 11% в текущем исследовании [119].

Отдельно стоит отметить проблему нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии. По данным многоцентрового исследования РИОРИТа, охватившего 62 стационара, 34,1% пациентов в ОРИТ имели инфекцию, при этом максимальная величина этого показателя составила 83,3% [120]. Также примечательно, что из общего числа инфицированных пациентов, у 46,6% инфекция развилась во внутрибольничных условиях, преимущественно в ОРИТ (76,1%), а у 20,2% пациентов развился септический шок. В общей структуре возбудителей доля грамотрицательных патогенов составила 72,7%. Из них 52,7% составили представители семейства *Enterobacteriaceae* Грамположительные патогены составили соответственно 27,3%. Доля MRSA в общей структуре - 7,1%. Полная характеристика представлена в Таблице 13.

Таблица 13 - Этиологическая структура бактериальных инфекций в ОРИТ по данным исследования РИОРИТа [120]

Патоген	Частота, %
Грамотрицательные микроорганизмы	
<i>K. pneumoniae</i>	13,1
<i>E. coli</i>	11,1
<i>A. baumannii</i>	21,7
<i>P. aeruginosa</i>	11,4
Другие	15,4
Грамположительные микроорганизмы	
<i>S. aureus</i>	11,5
<i>Enterococcus spp.</i>	4,8
<i>S. epidermidis</i>	4,8
<i>S. pneumoniae</i>	1,4

Продолжение Таблицы 13

Другие	4,7
--------	-----

Интересно, что при сравнении с аналогичным крайне масштабным зарубежным исследованием EPIC 3, выявлены различия в этиологии [5]. Российское исследование характеризуется большим преобладанием грамотрицательной флоры – 72,7% против 67,3%. Причем если в EPIC 3 наибольшую частоту среди грамотрицательных микроорганизмов составляли *E. coli* и *P. aeruginosa*, то в отечественном исследовании ведущим грамотрицательным микроорганизмом была *A. baumannii*, характеризующаяся высоким уровнем карбапенем-резистентных штаммов, что, как уже было описано выше, является доказанным фактором, способствующим повышенной госпитальной смертности [120].

Из других важных результатов можно выделить значимое повышение вероятности развития летального исхода у пациентов с госпитальными инфекциями - в 2,4 раза. Данное исследование позволило сделать несколько важных выводов о практике назначения антибактериальных препаратов. Так, например, было установлено, что частота назначения противомикробных средств с целью профилактики у лиц, не имеющих инфекционного процесса, оказалась крайне высока и составила 76,4%. В целом, 93,2% реанимационных пациентов, включенных в данное исследование, получали антимикробные препараты. Помимо этого, было установлено игнорирование цефазолина при наличии инфекции, вызванной метициллино-чувствительным стафилококком. Также, с учетом доминирования грамотрицательных патогенов в этиологической структуре нозокомиальной флоры, можно признать недостаточным уровень назначения карбапенемов. Был установлен низкий уровень использования цефепима и цефтазидима, что может свидетельствовать о редком применении реаниматологами дезэскалационной терапии [120].

По результатам проведенных многоцентровых исследований можно сделать

однозначный вывод о том, что в отношении ведущих нозокомиальных патогенов прослеживается тенденция к неуклонному росту их антибиотикорезистентности. Одновременно с этим можно утверждать, что в разных регионах микробиологический пейзаж имеет свои локальные особенности. Таким образом, в условиях текущей динамики необходимо крайне ответственно подходить к вопросам антибактериальной терапии, а также целесообразно проведение локального микробиологического мониторинга с целью оптимизации и контроля антибактериальной терапии с учетом текущей эпидемиологической обстановкой в конкретном стационаре.

1.6. Проблема сдерживания антибиотикорезистентности

Одновременно с неуклонно растущей антибиотикорезистентностью, противомикробные препараты остаются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств: в 2010 году в мире было назначено более 70 миллиардов доз, что на 36% больше потребления антибиотиков по сравнению с 2000 годом [121]. И хотя противомикробные средства являются одними из самых часто назначаемых лекарственных препаратов в современной медицине, как показывают имеющиеся данные, до 50% всех назначений антибиотиков в стационарах являются необоснованными, что вносит огромный негативный вклад в проблему устойчивости к противомикробным средствам [9]; [10]; [101]. Такое чрезмерное нерациональное использование противомикробных препаратов является основной движущей силой в отношении роста уровня антибиотикорезистентности [122]; [123].

Необоснованное назначение антибактериальных препаратов, усиливает так называемый параллельный ущерб, который способствует селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов и тем самым ускоряет процесс распространения антибиотикорезистентности. На текущий момент данные, подтверждающие фактор параллельного ущерба крайне разнообразны. Так,

например, выявлена статистически значимая корреляция между уровнем резистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином 3-го поколения, особенно среди продуцентов β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), и потреблением цефалоспоринов 3-го поколения [123]; [124]. Более широкое использование фторхинолонов коррелирует с более высокой частотой резистентности к ципрофлоксацину у грамотрицательных бактерий [123]; [125]. Также установлена взаимосвязь между потреблением карбапенемов и резистентностью к ним у грамотрицательных микроорганизмов [126]; [127]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что любое необоснованное назначение антибактериального препарата негативно влияет на ситуацию с антибиотикорезистентностью как в отдельном стационаре, так и на данную проблему в целом.

На текущий момент в мире широко распространены антимикробные программы управления (Antimicrobial stewardship program – ASP) – это междисциплинарные программы, основной целью которых является оптимизация использования антибиотиков (улучшение клинических результатов, минимизация неблагоприятных последствий применения антимикробных препаратов и селекции устойчивых патогенных микроорганизмов, а также сокращение продолжительности пребывания в стационаре и особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии). Как описано в рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням ASP обычно включают в себя несколько стратегий: образовательные программы, внедрение руководств, проспективный аудит и обратную связь, ограничение антибиотиков через формуляр (предварительная авторизация), оптимизация параметров фармакокинетики/фармакодинамики, деэскалация, лечение короткими курсами антибиотиков (насколько это позволяет ситуация), предотвращение переноса резистентных микроорганизмов от пациента к пациенту) [128]; [129]. Грамотное ориентирование в том, какая из основных стратегий наиболее эффективна, поможет правильно распределить ограниченные ресурсы антибактериальной терапии и добиться максимально эффективного ответа на проводимое лечение.

Оптимальным будет считаться комплексный подход с внедрением различных компонентов программы управления антибактериальной терапии в клиническую практику с обязательным учетом локальной микробиологической характеристики конкретного стационара. Основополагающая роль в реализации стратегии оптимизации антибактериальной терапии должна быть отведена фармакоэпидемиологическим исследованиям, направленным на выявление основных проблем использования антимикробных препаратов в пределах отдельно взятого ЛПУ. Также необходим регулярный промежуточный анализ эффективности действующей программы контроля АМТ и готовность в любой момент времени провести её коррекцию в случае получения значимых изменений в микробиологических и фармакоэпидемиологических показателях, актуальных для конкретного ЛПУ.

По данным систематического обзора и мета-анализа Davey P. И соавт. (2017), включившего 221 исследование (из которых 58 были рандомизированными и 163 нерандомизированными), проведенных преимущественно в странах Северной Америки (96) и Европы (87), было продемонстрировано положительное влияние мероприятий по управлению антимикробной терапией на соблюдение рекомендаций при назначении противомикробных препаратов, а также уменьшение длительности их среднего курса антибиотикотерапии и уменьшения длительности госпитализации при отсутствии влияния на летальность [130].

Другие многочисленные систематические обзоры и мета-анализы также продемонстрировали, что данные программы оказывают благотворное влияние на важные показатели эффективности проводимой терапии. Исследование Karanika S. и соавт. (2016) выявило улучшение выживаемости при реализации ASP [131]. По результатам работ Cai T. и соавт. (2016) и Baug D. и соавт. (2017) были выявлены позитивные изменения в отношении профиля резистентности ключевых патогенов [132]; [133].

На текущий момент, уровень внедрения программ управления АМТ в развитых странах мира различается. По данным международного исследования Howard P. И соавт. (2013), включившего 665 стационаров из 67 стран мира,

распространенность данных программ не превышала 57%, однако в США данный показатель достигал 88%, во Франции – 81%, в Великобритании – 77%, хотя, вместе с тем, по мнению исследователей, приведенные цифры могут быть завышенными в связи с целенаправленным отбором стационаров для участия в исследовании [134].

Позитивные изменения от внедрения антимикробных программ отчетливо видны и на уровне одноцентровых исследований. Так, например, в ходе исследования Wang H. И соавт. (2019) такая программа была внедрена в 1400-кочный стационар в Китае, и через 5 лет была проведена оценка полученных изменений [135]. В результате принятых рестриктивных мер по применению антибактериальных средств частота назначений антибиотиков уменьшилась с 64,34% до 34,65%, доля антибиотикопрофилактики снизилась с 98,94% до 18,93%. Кроме того, было достигнуто увеличение частоты рационального тайминга введения стартовой дозы с 71,11% до 96,74%, доля рациональной продолжительности терапии возросла с 2,84% до 42,63%. Также удалось достичь снижения показателей резистентности *E. Coli* и *P. Aeruginosa* к фторхинолонам и снизить уровень заболеваемости метициллин-резистентными штаммами *S. aureus*.

В ходе другого крупного исследования, выполненного Sid Ahmed M. И соавт. (2020) антимикробная программа управления была внедрена в 600-кочный скорпомощной стационар в Катаре. Главным её элементом было обязательное согласование назначения всех антибиотиков широкого спектра действия с врачами-инфекционистами [136]. В результате за 2 года функционирования программы удалось достичь снижения доли штаммов *P. Aeruginosa* с фенотипом MDR с 9% до 5,46%.

Таким образом, доказательная база, свидетельствующая об эффективности антимикробных программ управления, на текущий момент крайне убедительна, что обуславливает важность внедрения и дальнейшей реализации данных программ в как можно большем количестве стационаров.

Как результат проведенных исследований в области внедрения антимикробных программ управления в 2017 г. вступили в силу правила,

утвержденные Объединенной комиссией в сфере здравоохранения США (Joint Commission). Данные правила предписывают наличие в каждом стационаре команды, включающей в свой состав специалиста по инфекционному контролю, фармацевта и клинициста для разработки и внедрения протоколов, ориентированных на надлежащее использование АМП [137]. Основная задача данных правил – добиться максимального уровня реализации антимикробных программ управления и благодаря этому достичь качественного роста эффективности антибактериальной терапии на федеральном уровне.

1.7. Опыт Российской Федерации в вопросе оптимизации антимикробной терапии

1.7.1. Программа СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии

Как уже было отмечено выше, в РФ крайне серьезно выражена проблема антибиотикорезистентности, обусловленная в т.ч. нерациональным использованием антибактериальных препаратов. В 2017 году вопрос предупреждения распространения резистентности к антибиотикам был утвержден на правительственном уровне (Распоряжение правительства РФ от 25.09.2017 №2045-р “Об утверждении стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации”) [138]. Попытка серьезным образом повлиять на негативные тренды в антибиотикотерапии нашла своё отражение в рамках Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (программа СКАТ)). Она представляет собой комплекс различных мероприятий по рационализации использования антимикробных средств, сдерживанию антибиотикорезистентности и контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Ключевым элементом, определяющим успешность реализации СКАТ, является функционирование в стационаре службы клинической фармакологии, основными задачами которой являются контроль проводимой

антибактериальной терапии (в первую очередь, разработка протоколов эмпирической терапии и ограничительные мероприятия по использованию антибиотиков) и мониторинг антибактериальной резистентности ключевых возбудителей. В 2012-м году были выпущены первые российские клинические рекомендации, а спустя 6 лет, в 2018-м, они были обновлены [16]; [139].

Среди основных задач, которые призвана решить программа СКАТ при внедрении в стационар, можно выделить профилактику распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, резистентных к антибиотикам, рациональное применение АМП с лечебной и профилактической целью, повышение эффективности эмпирической антибактериальной терапии и снижение расходов ЛПУ на противомикробные средства, пребывание пациента в стационаре, лечение нозокомиальных осложнений [16].

Согласно СКАТ большая роль в оценке эффективности применения антибактериальных препаратов отведена определению индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) [16]. Этот индикатор объединяет данные об использовании антибиотиков и уровне резистентности конкретного микроорганизма и, как следствие, позволяет получить представление о том, насколько антибиотики, используемые в стационаре, соответствуют профилям резистентности патогенов [140]; [141]. Таким образом, с помощью расчета данного показателя можно оценить динамику антибиотикорезистентности в конкретном стационаре и выявить потенциальное избыточное или недостаточное потребление того или иного класса противомикробного препарата в исследуемый период времени.

1.7.2. Опыт реализации программы СКАТ на уровне стационаров

На текущий момент около 60 стационаров в разных регионах РФ реализуют программу СКАТ. Опубликованные результаты внедрения данной программы подтверждают её эффективность. В исследовании Гусарова В. Г. и соавт. (2015) приведены результаты внедрения программы СКАТ в НМХЦ им. Н.И. Пирогова

[17]; [18]. Главной предпосылкой для внедрения стал выраженный рост резистентности среди нозокомиальных патогенов, особенно в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Контроль антимикробной терапии основывался на протоколах периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической антибактериальной терапии с учетом данных локальной устойчивости с обязательным ежегодным пересмотром протоколов. В результате реализации программы, внедренной в июне 2013 года, уже в 2014 году было зафиксировано достоверное снижение частоты выделения грамотрицательных патогенов по сравнению с данными 2012 года - 49,8% против 45,1% ($p < 0.001$). Другие значимые эффекты от внедрения программы представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Результаты внедрения программы СКАТ в НМХЦ им. Н. И. Пирогова [18]

Показатель	2012г.	2014г.	p
Частота выделения <i>A. baumannii</i> , %	7	4,1	< 0.001
Частота выделения <i>P. aeruginosa</i> , %	9,7	7,1	< 0.001
Доля MRSA, %	16,2	10,4	< 0.05
Частота грамотрицательных бактерий, резистентных ко всем карбапенемам, %	28	20,6	< 0.001
Средняя продолжительность курса антимикробной терапии, дней, N±n	15,7±1,7	12,6±1,3	< 0.01
Длительность нахождения в ОРИТ, дней, N±n	11,4±4,7	9,5±2,0	> 0.05
Уровень летальности от инфекций, %	13,6	10	> 0.05

Стоит отметить, что в отношении длительности нахождения в ОРИТ и уровня летальности от инфекций не удалось достичь статистически значимых изменений, но при этом для данных показателей очевиден нисходящий тренд.

Внедрение протокола также позволило снизить ИЛУ. В ходе реализации программы СКАТ для *K. pneumoniae* этот показатель снизился с 0,73 в 2012 г. до 0,66 в 2014 г., для *E. coli* с 0,33 до 0,3, для *P. aeruginosa* с 0,72 до 0,71 и для *A. baumannii* с 0,96 до 0,9. Ещё одним положительным итогом стало сокращение потребления антибиотиков - с 48,1 в 2012 г. до 40,6 DDD/100 койко-дней в 2014 г. [18].

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о крайне благоприятном влиянии реализации антимикробной программы управления на ситуацию с антибиотикорезистентностью и применением антибактериальных препаратов.

Имеются также промежуточные результаты исследования Руднова В. А. и соавт. (2018), посвященного внедрению программы СКАТ в работу службы реанимации и интенсивной терапии ГКБ №40 г. Екатеринбурга (1540 коек, включая 75 реанимационных коек) [19]. Программа управления АМТ реализуется здесь в течение 4 лет и представляет собой крайне вариабельный комплекс мер, направленных на сдерживание показателя антибиотикорезистентности, включая регламентацию использования АМП в повседневной практике, строгое соблюдение принципов периоперационной антибиотикофилактики, использование комбинированной АМП только в отдельных клинических ситуациях, использование дезэскалации, ориентированность на короткие курсы АМТ, осведомленность о роли новых АМП и т.д. Спустя 4 года функционирования антимикробной программы управления были получены разнонаправленные результаты. Ключевые изменения представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Результаты внедрения программы СКАТ в ОРИТ ГКБ №40 г. Екатеринбурга [19]

Показатель	2012г.	2014г.	p
Частота выделения карбапенем-резистентных штаммов <i>A. baumannii</i> , %	19,8	61,6	< 0.05
Частота выделения <i>P. aeruginosa</i> , %	36	19,4	< 0.05
Доля MRSA, %	63,4	4,5	< 0.05
Частота выделения карбапенем-резистентных штаммов <i>P. aeruginosa</i> , %	61	43,5	< 0.001

При этом, по данным исследования, преобладающие в общей структуре положительные изменения, не привели к снижению летальности ни в одном из 5 реанимационных отделений в ГКБ №40.

Стоит также отметить, что общее потребление АБП за 4 года функционирования программы сократилось с 5938 до 3113 DDD/1000 койко-дней. Это было достигнуто путем сокращения длительности антибиотикопрофилактики и терапии инфекций, а также вследствие исключения назначения АБП для предупреждения пневмонии у пациентов на ИВЛ и отказа от рутинного использования комбинации противомикробных препаратов при тяжёлых инфекциях [19].

Более позитивные результаты удалось получить в ходе исследования, выполненного Чукиной М. А. и соавт. (2020). Данное исследование так же как и предыдущие описанные работы было посвящено оценке реализации программы СКАТ, внедренной в РНЦХ им. Б. В. Петровского в 2018г., после 2 лет функционирования программы [20]. Был принят комплекс разнообразных мероприятий, направленных на контроль локальной ситуации с антибиотикорезистентностью в стационаре и обеспечение рациональной антибактериальной терапии. Ключевой мерой стало усиление мультидисциплинарной команды инфекционного контроля с обязательным включением клинических фармакологов при активном взаимодействии с

заведующими отделений и администрацией стационара. Благодаря данной команде был разработан регулярно обновляемый паспорт резистентности для всех ведущих возбудителей, а также составлены и утверждены протоколы, регламентирующие периоперационную антибиотикопрофилактику с учетом принципов, изложенных в ведущих российских и иностранных клинических рекомендациях [20].

Главными результатами внедрения программы стало снижение развивающихся ИСМП с 88 на момент внедрения до 33 на 1000 пациентов после 2 лет функционирования программы ($p < 0.001$), а также снижение ИЛУ для всех основных возбудителей данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Динамика индекса лекарственной устойчивости вследствие внедрения программы СКАТ в РНЦХ им. Б. В. Петровского [20]

Микроорганизм	ИЛУ, 2018г.	ИЛУ, 2019г.
<i>K. pneumoniae</i>	0,38	0,23
<i>P. aeruginosa</i>	0,34	0,12
<i>A. baumannii</i>	0,49	0,25
<i>E. coli</i>	0,36	0,1
<i>S. aureus</i>	0,23	0,08
<i>E. faecium</i>	0,38	0,12
<i>E. faecalis</i>	0,17	0,08

Учитывая крайне низкий уровень внедрения таких программ в целом по стране и в частности в г. Москва (реализации СКАТ в г. Москва посвящена всего лишь одна работа) на данный момент информация об эффективности их реализации ограничена, однако уже имеющиеся данные, свидетельствуют о том, что подобного рода программы обладают большим потенциалом в возможности положительным образом влиять на эффективность проводимой антибактериальной терапии и должны быть рассмотрены на локальном уровне в качестве меры, направленной на качественное преодоление негативной тенденции, уже длительное время господствующей в отношении проблемы устойчивости микроорганизмов.

1.8. Проблема антибиотикотерапии на фоне COVID-19

На сегодняшний день пандемия COVID-19 является одной из наиболее острых проблем мирового здравоохранения. Данное заболевание стало новым серьёзным вызовом на пути рационального применения антибиотиков. По результатам опубликованных крупных систематических обзоров и мета-анализов частота назначения АБП пациентам, госпитализированным с COVID-19, составляет около 72%, а частота возникновения бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) – 8–14,3% [25]; [26]. При этом в отдельных исследованиях сообщается о ещё более высокой частоте назначения АБП. Так, например, из исследования Martinez-Guerra VA и соавт. следует, что при частоте выявления ИСМП 11,1% антибактериальную терапию получали 91,9% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [142]. Схемы проводимой терапии представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Схемы антибактериальной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [142]

Антибактериальная терапия	Частота, %
Амоксициллин + макролид	46,6
Цефтриаксон + макролид	29,1
Цефтриаксон/макролид в монотерапии	4,7
Макролид в монотерапии	7,4
Бета-лактамы широкого спектра + макролид	7,1
Бета-лактамы широкого спектра + ванкомицин	2,4
Бета-лактамы в монотерапии	3,4
Другое	0,3

Интересны также результаты исследования Baghdadí JD и соавт. [143]. Авторы установили, что 70,8% пациентов, госпитализированных с COVID-19, получали антибактериальную терапию без установки диагноза бактериальной

инфекции. Из них 16,7% получили антибиотик с антисинегнойной активностью, а 18,4% - анти-MRSA антибиотик.

Таким образом, использование антибиотиков в стационарах в целом во много раз превышает реальные основания для их назначения. Избыточное использование антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия, способно повысить риск развития нозокомиальной инфекции и одновременно способствует повышению уровня резистентности возбудителей, что подтверждается данными эпидемиологических исследований [144]; [145].

Вместе с тем, антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций, осложняющих течение COVID-19, является крайне актуальной задачей для медицинского сообщества. Развитие у пациента ИСМП на фоне COVID-19 является серьезным осложнением. Данное осложнение особенно значимо для пациентов в критическом состоянии, проходящих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Патогены, вызывающие нозокомиальные инфекции у данной категории пациентов, зачастую имеют фенотип множественной резистентности [146]. Так, по данным большинства исследований распространенность нозокомиальных инфекций, вызванных MDR-возбудителями, среди пациентов с COVID-19 в критическом состоянии колеблется от 32 до 50% [147–151]. Высокую распространенность во многом можно объяснить тем, что подавляющему большинству пациентов с COVID-19, госпитализированным в ОРИТ, проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), которая является значимым фактором риска развития нозокомиальной пневмонии, в особенности вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [147]; [152]; [153]. Последняя, в свою очередь, является наиболее распространенной нозокомиальной инфекцией, развивающейся в ОРИТ [153]. У пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ и находящихся на ИВЛ, микробиологически подтвержденная ВАП диагностируется значительно чаще, чем у пациентов в реанимационных отделениях на ИВЛ без COVID-19 [154]. При этом уровень летальности у пациентов с COVID-19, осложненном ИСМП бактериальной

этиологии в ОРИТ, может достигать более 50% [23]; [155]. Более чем в 50% случаев причиной смерти таких пациентов являлся септический шок [155].

Пациенты с ИСМП в ОРИТ на фоне COVID-19 нуждаются в длительной госпитализации и респираторной поддержке. По результатам исследований у таких пациентов существенно увеличена длительность нахождения на ИВЛ (12,5 сут. (5–25) против 3 сут. (0–6) у пациентов с COVID-19 без ИСМП), длительность нахождения в ОРИТ (20 сут. (11–24) против 11 сут. (7–15) у пациентов с COVID-19 без ИСМП) и общая длительность госпитализации (31,5 сут. (20–48) против 20 сут. (15–30) у пациентов с COVID-19 без ИСМП [155]; [156].

По данным крупного систематического обзора и мета-анализа среди возбудителей ИСМП наиболее часто у пациентов, госпитализированных с COVID-19 выявлялись *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *S. aureus*. Уровень выявления карбапенем-резистентных штаммов для *A. baumannii* составил 68%, а для *K. pneumoniae* – 62%. Частота MRSA составила 55,9% (Таблица 18) [157].

Таблица 18 - Частота выявления основных возбудителей ИСМП у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [157]

Микроорганизм	Частота выявления, %
<i>A. baumannii</i>	19,6
<i>K. pneumoniae</i>	24,7
<i>P. aeruginosa</i>	18,3
<i>E. coli</i>	10,6
<i>S. aureus</i>	21,2
<i>E. faecium</i>	3
<i>E. faecalis</i>	2,6

При этом стоит подчеркнуть, что данные показатели могут сильно отличаться в зависимости от локального микробиологического пейзажа в том или ином стационаре до пандемии COVID-19.

Так, например, Vanhse YG и соавт. в своём исследовании выявили, что в более чем половине случаев при выделении положительной культуры из эндотрахеального аспирата у пациентов, госпитализированных в ОРИТ с COVID-

19, была выявлена *A. baumannii* [158]. Причем на фоне пандемии было зафиксировано значительное увеличение доли выявленных штаммов *A. baumannii* по отношению к показателю допандемийного периода (Таблица 19).

Таблица 19 - Динамика структуры возбудителей ИСМП у реанимационных пациентов до и на фоне пандемии COVID-19 [158]

Микроорганизм	Допандемийный период, %	Период пандемии COVID-19, %
<i>A. baumannii</i>	28,5	54
<i>K. pneumoniae</i>	22,6	10,3
<i>P. aeruginosa</i>	15,9	6,8
<i>E. coli</i>	7,5	1,1
<i>P. mirabilis</i>	6,7	0
<i>S. aureus</i>	6,7	2,2
<i>E. faecium</i>	0	8
Другие	12,1	17,6

При этом если оценивать динамику антибиотикорезистентности основных возбудителей ИСМП на фоне COVID-19, то имеющиеся на текущий момент данные не позволяют сформировать однозначную картину.

Так, например, по данным исследования Porretta A.D. и соавт. было определено существенное увеличение частоты выявления карбапенем-резистентных штаммов энтеробактерий у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (75,9 случаев на 10000 пациенто-дней против 25,3 случая на 10000 пациенто-дней у пациентов без COVID-19; $p < 0.05$) [159]. В ходе исследования Pascale R. и соавт. при сравнении допандемийного периода и периода пандемии COVID-19 был зафиксирован рост частоты выявления карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* у реанимационных пациентов (26,4 случая на 10000 реанимационных пациенто-дней против 5,1 случая на 10000 реанимационных пациенто-дней; $p < 0.05$) [160].

Одновременно с этим, по данным исследования Bache и соавт. в ходе детального анализа антибиотикорезистентности ключевых грамотрицательных патогенов, выявленных у пациентов, госпитализированных в ОРИТ на фоне

COVID-19, существенных различий с допандемийными показателями установлено не было. Статистически значимый рост резистентности на фоне пандемии был зафиксирован лишь у *P. aeruginosa* к цефтазидиму и левофлоксацину [158]. Полная характеристика антибиотикорезистентности штаммов *A. baumannii* представлена в Таблице 20.

Таблица 20 - Динамика частоты выявления резистентных штаммов *A. baumannii* у реанимационных пациентов до и на фоне пандемии COVID-19 [158]

Антибактериальный препарат	Допандемийный период, %	Период пандемии COVID-19, %
Амикацин	44,1	55,6
Гентамицин	85,7	92
Колистин	0	0
Меропенем	100	100
Имипенем	100	100
Ципрофлоксацин	100	100
Левофлоксацин	100	100

Полная характеристика антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae* представлена в Таблице 21.

Таблица 21 - Динамика частоты выявления резистентных штаммов *K. pneumoniae* у реанимационных пациентов до и на фоне пандемии COVID-19 [158]

Антибактериальный препарат	Допандемийный период, %	Период пандемии COVID-19, %
Амикацин	46,2	45,7
Гентамицин	37	38,9
Колистин	9,5	17,9
Меропенем	65	66,7
Эртапенем	61,5	63,6
Ципрофлоксацин	69,6	78,1
Цефтазидим	90,5	90

Полная характеристика антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa* представлена в Таблице 22.

Таблица 22 - Динамика частоты выявления резистентных штаммов *P. aeruginosa* у реанимационных пациентов до и на фоне пандемии COVID-19 [158]

Антибактериальный препарат	Допандемийный период, %	Период пандемии COVID-19, %
Амикацин	21,1	28
Гентамицин	22,2	25
Колистин	5,3	8
Меропенем	31,6	36
Имипенем	47,4	45,8
Ципрофлоксацин	31,6	36
Левифлоксацин	29,4	43,5*
Цефтазидим	27,8	41,7*
Цефепим	35,3	47,8
Примечание - * - различия между периодами статистически значимы ($p < 0.05$)		

В свете того, что вопрос применения антибактериальных средств у пациентов с COVID-19 нельзя считать на данный момент в достаточной степени изученным, крайне важно проводить непрерывный мониторинг потребления антибиотиков у таких пациентов с целью выявления проблемных точек и их анализа для более рационального назначения антибиотиков у пациентов с COVID-19 в дальнейшем. И, безусловно, антимикробные программы управления, одна из основных задач которых заключается в контроле проводимой антибактериальной терапии, должны играть одну из ключевых ролей в вопросе ограничения использования антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19. А тот факт, что проблема резкого увеличения использования антибиотиков на фоне пандемии COVID-19 носит глобальный характер, подчеркивает необходимость использования подобных программ во всех стационарах, осуществляющих лечение пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данная диссертационная работа включала в себя серию ретроспективных исследований. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Определение этиологической структуры инфекций и антибиотикорезистентности основных выделенных микроорганизмов

Был проведен скрининг медицинских карт 3933 пациентов, госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» с 4-го квартала 2018г. по 4-й квартал 2020г. Для анализа этиологии инфекций и антибиотикорезистентности

микроорганизмов из медицинских карт были отображены положительные результаты бактериальных посевов, взятых не менее чем спустя 48 часов от госпитализации, с выделением этиологически значимого патогена у пациентов с признаками, позволяющими предполагать нозокомиальную бактериальную инфекцию, в соответствии с критериями CDC. Наиболее основные из них – лихорадка, повышение прокальцитонина более 0,5нг/мл, лейкоцитоз более $10 \cdot 10^9/\text{л}$, в случае с предполагаемыми инфекциями нижних дыхательных путей - появление гнойной мокроты и соответствующая рентгенологическая картина [161].

Идентификация выделенных микроорганизмов, определение чувствительности к антимикробным препаратам выполнялось в ЦКДЛ (централизованной клинико-диагностической лаборатории) Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы "Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы".

Всего было получено 1425 штаммов микроорганизмов, взятых от 593 пациентов, в том числе 560 штаммов, взятых от 220 пациентов с подтвержденным COVID-19. От пациентов с подозрением на нозокомиальную инфекцию исследовали кровь, мочу, отделяемое респираторного тракта (мокроту, аспираты, смывы из бронхов). Сбор биоматериалов осуществляли в стандартные одноразовые стерильные транспортные системы без транспортной среды и со средой «Amies» различных производителей. Биоматериалы без транспортной среды доставляли в бактериологическую лабораторию не позднее 2-х часов от момента сбора, биоматериалы с транспортной средой - не позднее 24 часов от момента сбора [162].

Для мокроты, бронхиального аспирата положительным результатом считалось выделение этиологически значимого микроорганизма в концентрации более 10^4 КОЕ на мл, а для мочи – более 10^5 КОЕ на мл. (в соответствии с рекомендациями CDC) [161].

Посев на питательные среды, проведение исследования, идентификация и определение чувствительности изолированных микроорганизмов проводились с использованием общепринятых методик [162]; [163].

Видовая идентификация всех изолированных микроорганизмов выполнялась методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения $\text{Score} \geq 2,0$ использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам выполнялись методом диффузии в агар, а также на автоматических и полуавтоматических микробиологических анализаторах WalkAway 96, Vitek 2XL, Sensititre. При определении чувствительности методом диффузии в агар использовали стандартизированные коммерческие диски производства BioRad, США. При определении чувствительности автоматизированными системами использовали коммерческие панели PMIC, NMIC (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), AST – N361, AST – N360, AST – P592 (BioMerieux, Inc, Франция), RUSTEF, RUNBF, RUNAF, DKMGN, YO10 (Trek Diagnostic Systems Ltd., Великобритания). Исследования чувствительности методом диффузии в агар и контроль качества к нему выполняли согласно Клиническим рекомендациям от 2018 г. (КР, 2018) [164]. Контроль качества для автоматизированных систем выполняли согласно инструкции производителя. Для оценки результатов использовали пограничные значения и правила интерпретации КР от 2018 г.

Механизмы резистентности определяли фенотипическими методами: выявление БЛРС - методом двойных дисков, продукцию карбапенемаз штаммами энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa* методом инактивации карбапенемов (CIM-тест) [165]; [166].

2.3. Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов (АТC/DDD анализ)

Был проведен ретроспективный анализ данных пациентов ГБУЗ "ГКБ №4 ДЗМ" по потреблению АБТ в реанимационных отделениях вышеуказанного лечебного учреждения с 4-го квартала 2018г. по 4-й квартал 2020г. Для расчёта потребления была использована АТC/DDD методология, которая на настоящий момент рекомендована ВОЗ как международный стандарт для оценки использования лекарственных средств [167]; [168]. В соответствии с данной методологией все лекарства кодируются по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) (АТC - Anatomical Therapeutic Chemical). Для каждого лекарственного препарата (в частности, для антибиотиков), включенного в данную классификацию имеется так называемая установленная суточная доза (УСД) (DDD – Defined Daily Dose), которая предложена как единица измерения для количественной оценки объёмов потребления лекарственных средств. Согласно определению ВОЗ, DDD - это принятая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, используемого по основному показанию у взрослых (с массой тела 70 кг). При этом в ВОЗ обращают внимание, что DDD является именно единицей измерения и не обязательно отражает рекомендуемую или предписанную суточную дозу. Терапевтические дозы для отдельных пациентов и групп пациентов часто могут отличаться от DDD, поскольку они будут основываться на индивидуальных характеристиках (таких как возраст, вес, этнические различия, тяжесть заболевания) и фармакокинетических особенностях у разных пациентов [167].

Для необходимых расчётов использовался показатель DDD/100 койко-дней (DDD/100 к/д), рекомендованный ВОЗ для изучения использования лекарственных средств в стационарах [169]. С целью его расчёта для каждого антибактериального препарата было посчитано общее количество его DDD за анализируемые периоды с учётом АТC/DDD индекса, установленного ВОЗ на момент проведения анализа. Далее полученный результат соотносился с общим койко-днём за анализируемые

периоды, который был уточнён в отделе статистики лечебного учреждения. Таким образом, для каждого противомикробного препарата в отдельности и для каждого класса в целом был определен свой DDD/100 к/д. Далее была определена частота потребления каждого класса АБП в общей структуре потребления препаратов отдельно для всех основных грамотрицательных патогенов (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*). Общая структура потребления формировалась для каждого конкретного грамотрицательного патогена с учетом потенциальной эффективности АБТ в их отношении. В дальнейшем полученные данные были подвергнуты анализу.

В анализ были включены антибиотики, которые входили в категорию J01 (антибактериальные препараты для системного применения) Анатомо-терапевтической-химической классификации и использовались в вышеуказанном лечебном учреждении за анализируемые периоды. Таким образом, было оценено потребление 18 антибактериальных средств, общая характеристика которых представлена в Таблице 23.

Таблица 23 - Общая характеристика антибактериальных препаратов, применяемых в ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» г. Москвы, потенциально эффективных в отношении основных выявленных микроорганизмов, полученных от пациентов, госпитализированных в ОРИТ

Антибиотик, МНН	Код АТС	DDD, г
Пенициллины	J01C	
Ампициллин/сульбактам	J01CR01	6 г (в/в) (по ампициллину)
Пиперациллин/тазобактам	J01CR05	14 г (в/в) (по пиперациллину)
Цефалоспорины	J01D	
Цефтриаксон	J01DD04	2 г (в/в)
Цефтриаксон/сульбактам	J01DD63	2 г (в/в) (по цефтриаксону)
Цефотаксим/сульбактам	J01DD51	4 г (в/в) (по цефотаксиму)

Продолжение Таблицы 23

Цефоперазон/сульбактам	J01DD62	4 г (в/в) (по цефоперазону)
Цефепим	J01DE01	4 г (в/в)
Карбапенемы	J01DH	
Эртапенем	J01DH03	1 г (в/в)
Меропенем	J01DH02	3 г (в/в)
Имипенем/циластатин	J01DH51	2 г (в/в) (по имипенему)
Фторхинолоны	J01M	
Ципрофлоксацин	J01MA02	1 г (per os) / 0,8 г (в/в)
Левифлоксацин	J01MA12	0,5 г (per os или в/в)
Аминогликозиды	J01G	
Гентамицин	J01GB03	0,24 г (в/в)
Амикацин	J01GB06	1 г (в/в)
Другие антибиотики*	J01X	
Примечание - * - в группу других антибиотиков вошли ванкомицин, линезолид, тигециклин и полимиксин В		

2.4. Оценка реализации программы СКАТ на основании динамики индекса лекарственной устойчивости

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт 593 пациентов, получавших антибактериальную терапию, госпитализированных в реанимационное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы" с 1 октября 2018г. по 31 декабря 2020г. В 4-м квартале 2018г. в стационаре начала функционировать служба клинической фармакологии (0,5 ставки врача-клинического фармаколога на 1040 мест коечного фонда многопрофильного стационара, оказывающего неотложную и плановую медицинскую помощь). Начиная с 1-го квартала 2019 года в стационаре

была внедрена программа СКАТ. В соответствии с рекомендациями СКАТ службой клинической фармакологии были разработаны и внедрены протоколы эмпирической антибактериальной терапии для лечения ключевых инфекций (инфекция нижних дыхательных путей, инфекция кожи и мягких тканей, инфекция мочевыводящих путей, инфекция кровотока, сепсис, абдоминальная инфекция), основанные на стратификации пациентов по риску инфицирования резистентными возбудителями; в образовательных целях проведены обучающие мероприятия для врачей, посвященные вопросам рациональной антибактериальной терапии вышеуказанных инфекций.

Начиная с апреля 2020г. стационар был перепрофилирован и функционировал в режиме оказания медицинской помощи исключительно пациентам с COVID-19. В этой связи было принято административное решение о прекращении функционирования программы СКАТ, а также упразднении должности врача-клинического фармаколога в связи с экономической нецелесообразностью. Таким образом, нами были проанализированы ретроспективные данные о реализации программы СКАТ от момента начала функционирования службы клинической фармакологии до прекращения ее работы в момент пандемии COVID-19, определены основные изменения в потреблении антибактериальных препаратов и динамике ИЛУ как ключевого индикатора эффективности антибактериальной терапии в допандемийном периоде и на фоне пандемии COVID-19.

Для расчета ИЛУ были использованы данные по антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций и потреблению антибактериальных препаратов, полученные в ходе первых двух этапов исследования.

ИЛУ оценивался поквартально. Среди грамотрицательных микроорганизмов ИЛУ был определен для *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *E. coli*. Среди грамположительных микроорганизмов ИЛУ был рассчитан для *S. aureus*, *E. faecalis* и *E. faecium*.

Для грамотрицательных патогенов ИЛУ рассчитывали как сумму показателей лекарственной резистентности ко всем используемым в анализируемый период классам антибактериальных препаратов, потенциально эффективных против оцениваемого возбудителя. Расчеты проводились по формуле: лекарственная резистентность = частота резистентных штаммов к определенному классу антибиотика x частота потребления препаратов данного класса.

Для грамположительных патогенов ИЛУ рассчитывали как долю выделенных метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и как долю выделенных ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecalis* и *E. faecium*. ИЛУ оценивался поквартально.

Минимально возможное значение для данного индекса – 0, что означает полную чувствительность микроорганизма к потенциально эффективным против него препаратам. Максимально возможное значение – 1, что наоборот свидетельствует о том, что микроорганизм устойчив ко всем потенциально эффективным против него препаратам. Все расчеты, связанные с определением ИЛУ, проводились в соответствии с методологией, предложенной СКАТ [16].

2.5. Оценка рациональности антибактериальной терапии, проводимой у пациентов с нозокомиальными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19

Был проведен ретроспективный анализ на предмет наличия нозокомиальных инфекций 664 медицинских карт стационарных больных с COVID-19, госпитализированных в реанимационные отделения ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ» с 28 апреля по 1 ноября 2020 г.

Диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19» устанавливали в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства

здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [170].

Нозокомиальную инфекцию фиксировали на основании наличия у пациента на фоне COVID-19 совокупности клинических и/или лабораторных признаков (повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \cdot 10^9$ /л, в случае с инфекциями дыхательных путей признаком бактериальной инфекции также считалось появление гнойной мокроты) и/или выделения этиологически значимого патогена при микробиологическом исследовании биоматериала (мокрота, бронхиальный аспират, кровь, моча) при условии, что данные признаки были выявлены через >48 ч от момента поступления в стационар [170].

Признаки нозокомиальной инфекции были отмечены у 138 пациентов.

Из медицинских карт были получены демографические характеристики, информация о проведенных лабораторных исследованиях, в том числе микробиологических, а также данные о проводившейся антибактериальной терапии (международное непатентованное наименование (МНН) препарата, дозировка, путь введения, длительность терапии).

Далее был выполнен анализ: 1) проводившейся антибактериальной терапии (эмпирической и этиотропной); 2) летальности пациентов и возможной взаимосвязи с проводимой антибактериальной терапией; 3) сроков назначения эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии; 4) режима дозирования и пути введения антибактериальных препаратов; 5) сроков проведения микробиологических исследований; 6) частоты выполнения прокальцитонинового теста.

Отсутствием возможности для проведения коррекции противомикробной терапии считалась смерть пациента до получения или в день получения результатов микробиологического исследования.

Анализ антибактериальной терапии проводили в соответствии с принципами, изложенными в программе СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) и в актуальных на момент проведения анализа версиях Временных методических

рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [16]; [170].

Все пациенты с предполагаемой нозокомиальной инфекцией были стратифицированы в зависимости от сроков возникновения инфекции согласно критериям СКАТ. Если инфекция у пациента развивалась вне ОРИТ в течение первых 7 сут пребывания в стационаре, она была расценена как ранняя нозокомиальная, а пациент был стратифицирован как IIIa тип. Если же предполагаемая ИСМП развивалась через >7 сут пребывания в стационаре, либо >3 сут пребывания в ОРИТ, то она была расценена как поздняя нозокомиальная, а пациент был стратифицирован как IIIб тип.

Отметим, что в версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), актуальных в анализируемый период, отсутствовала стратификация пациентов с предполагаемой ИСМП на раннюю и позднюю нозокомиальную инфекцию, а стратегия эмпирической антибактериальной терапии в целом не конкретизировалась. Вместе с тем имелась рекомендация назначать эмпирическую антибактериальную терапию с учетом факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)). Поскольку принципы стратификации пациентов с инфекцией, описанные в СКАТ, изначально основаны на риске наличия вышеперечисленных возбудителей, то было принято, что оба источника (СКАТ и Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)) декларируют схожие принципы выбора эмпирической антибактериальной терапии. Рекомендованные схемы эмпирической антимикробной терапии при подозрении на наличие у пациента инфекции с учетом стратификации подробно описаны в приложениях 3–8 СКАТ [16].

2.6. Статистическая обработка данных

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm n$). Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия Хи-квадрат. Для оценки разницы в выживаемости между пациентами с рациональной и нерациональной терапией для данных групп были построены кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера. При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ¹

3.1. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентность ключевых возбудителей

За исследуемый период с 4-го квартала 2018г. по 4-й квартал 2020г. было выделено 1425 этиологически значимых микроорганизма от 593 пациентов. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 24.

Таблица 24 - Общая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты
Всего пациентов, N (%)	593 (100%)
Возраст, лет (N±n)	67,3 ± 9,87
Пол	
Мужчины, N (%)	269 (45,4%)
Женщины, N (%)	324 (54,6%)

Основные сопутствующие заболевания пациентов, от которых были выделены микроорганизмы, представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Сопутствующие заболевания у пациентов, у которых были выделены этиологически значимые микроорганизмы

Заболевание	Количество пациентов, n	Частота встречаемости, %
Артериальная гипертензия	267	45 %
Ишемическая болезнь сердца	220	37,1 %
В т.ч. стенокардия	124	20,9%
В т.ч. постинфарктный кардиосклероз	95	16,1%
Хроническая сердечная недостаточность	113	19,1 %

¹ Настоящие результаты опубликованы в научно-медицинских журналах: [171-174].

Продолжение Таблицы 25

Хроническая обструктивная болезнь легких	65	10,9 %
Ожирение	182	30,7 %
Сахарный диабет	93	15,7 %
Хроническая болезнь почек	98	16,5 %
Бронхиальная астма	37	6,2 %

Было установлено значительное видовое разнообразие выявляемых патогенов – 11 видов. Наиболее часто идентифицировались представители грамотрицательной флоры - *K. pneumoniae* (446/1425 – 31,3%), *A. baumannii* (296/1425 – 20,7%) и *P.aeruginosa* (133/1425 – 9,3%). Самым часто выделяемым грамположительным организмом стал *E. faecium* (119/1425 - 8,4%). Динамика этиологической структуры возбудителей представлена в Таблице 26.

Таблица 26 - Структура ключевых возбудителей бактериальных инфекций

Патоген	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
<i>A. baumannii</i>	39 (23,6%)	26 (19,4%)	32 (21,8%)	27 (18,5%)	51 (23,4%)	29 (19,7%)	17 (12,1%)*	62 (29,2%)	13 (11,2%)*
<i>K. pneumoniae</i>	67 (40,6%)	35 (26,1%)*	47 (32%)	58 (39,7%)	65 (29,8%)*	53 (36,1%)	34 (24,3%)*	52 (24,5%)*	35 (30,2%)
<i>P. aeruginosa</i>	10 (6,1%)	15 (11,2%)	12 (8,2%)	18 (12,3%)	24 (11%)	19 (12,9%)*	11 (7,9%)	17 (8%)	7 (6%)
<i>E. coli</i>	9 (5,5%)	17 (12,7%)*	14 (9,5%)	7 (4,8%)	19 (8,7%)	5 (3,4%)	19 (13,6%)*	9 (4,2%)	16 (13,8%)*
<i>S. aureus</i>	14 (8,5%)	13 (9,7%)	10 (6,8%)	21 (14,4%)	16 (7,3%)	5 (3,4%)*	7 (5%)	15 (7,1%)	9 (7,8%)
<i>E. faecalis</i>	7 (4,2%)	5 (3,7%)	6 (4,1%)	4 (2,7%)	14 (6,4%)	3 (2%)	13 (9,3%)*	21 (9,9%)*	9 (7,8%)
<i>E. faecium</i>	8 (4,8%)	15 (11,2%)*	14 (9,5%)	5 (3,4%)	12 (5,5%)	21 (14,3%)*	16 (11,4%)*	15 (7,1%)	13 (11,2%)*
Другие Гр+ патогены**	11 (6,7%)	8 (6%)	12 (8,2%)	6 (4,1%)	17 (7,8%)	12 (8,2%)	22 (15,7%)*	21 (9,9%)	14 (12,1%)
Всего	165	134	147	146	218	147	140	212	116

Примечание – 1. * - различия между оцениваемым и начальным периодом (4-й квартал 2018г.) статистически значимы (p<0.05);
2. ** - к группе других Гр+ патогенов были отнесены *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. hominis* и *S. capitis*

На начало проведения исследования доминировала грамотрицательная флора – 75,8% против 24,2% выявленной грамположительной флоры. При этом данное

соотношение претерпело серьёзные изменения в течение периода, за который было выполнено исследование. На фоне пандемии COVID-19 было зафиксировано снижение разрыва между грамотрицательной и грамположительной флорой. Динамика соотношения грамотрицательной и грамположительной флоры представлена на Рисунке 2.

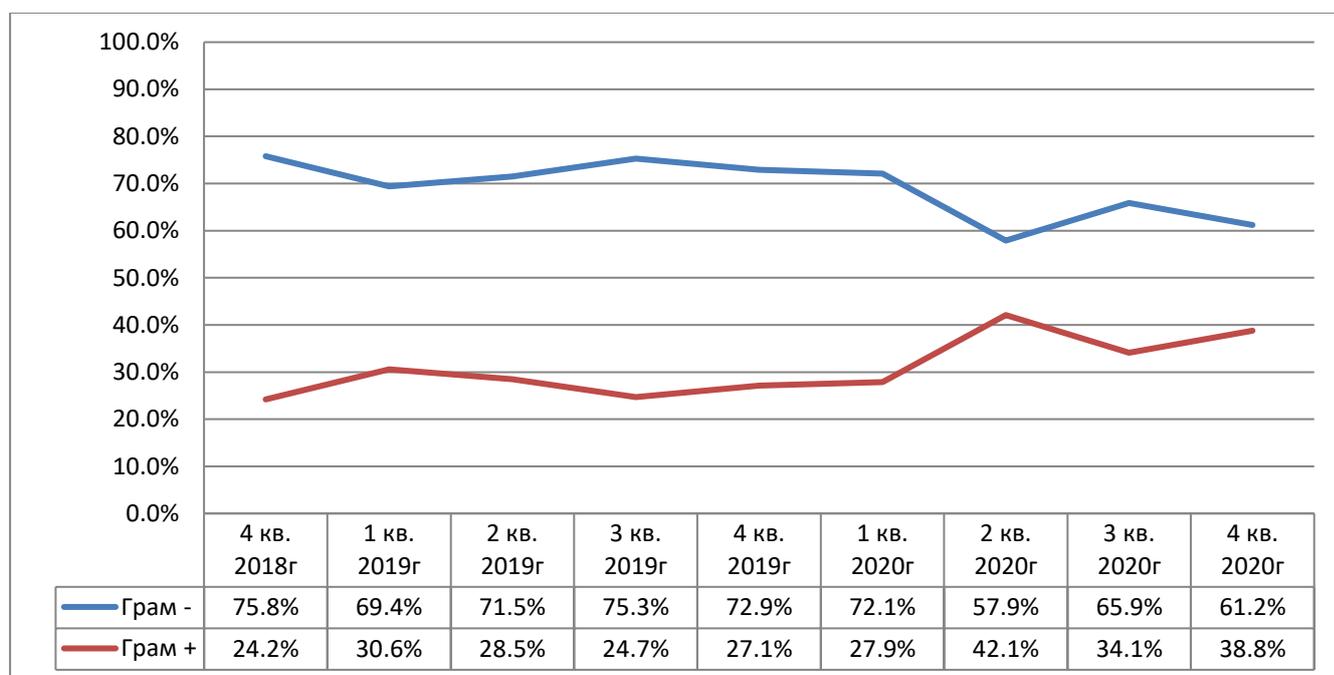


Рисунок 2 - Соотношение долей грамотрицательной и грамположительной флоры среди микроорганизмов

За весь период проведения исследования было зафиксировано, что инфекция была вызвана одним патогеном в 33,2% случаях (197/593 пациентов), в остальных случаях была зафиксирована микст-инфекция – в 22,9% случаев инфекция была вызвана двумя патогенами (136/593 пациентов), а в 43,8% случаев – тремя или большим количеством патогенов (260/593 пациентов). При этом микст-инфекция преобладает над одиночной инфекцией во всех оцениваемых периодах. Полные данные частоты выявления случаев одиночных и микст-инфекций, а также динамика их соотношения представлены в Таблице 27 и на Рисунке 3.

Таблица 27 - Частота выявления одиночных и микст-инфекций

Количество патогенов у одного пациента	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
1 патоген	29 (41,4%)	17 (29,3%)	19 (29,3%)	22 (34,9%)	36 (38,3%)	21 (31,8%)	13 (26%)	21 (26,6%)	19 (39,6%)
2 патогена	10 (14,3%)	14 (24,1%)	16 (24,6%)	15 (23,8%)	19 (20,2%)	16 (24,3%)	12 (24%)	23 (29,1%)	11 (22,9%)
3 и более патогенов	31 (44,3%)	27 (46,6%)	30 (46,1%)	26 (41,3%)	39 (41,5%)	29 (43,9%)	25 (50%)	35 (44,3%)	18 (37,5%)
Всего	70	58	65	63	94	66	50	79	48

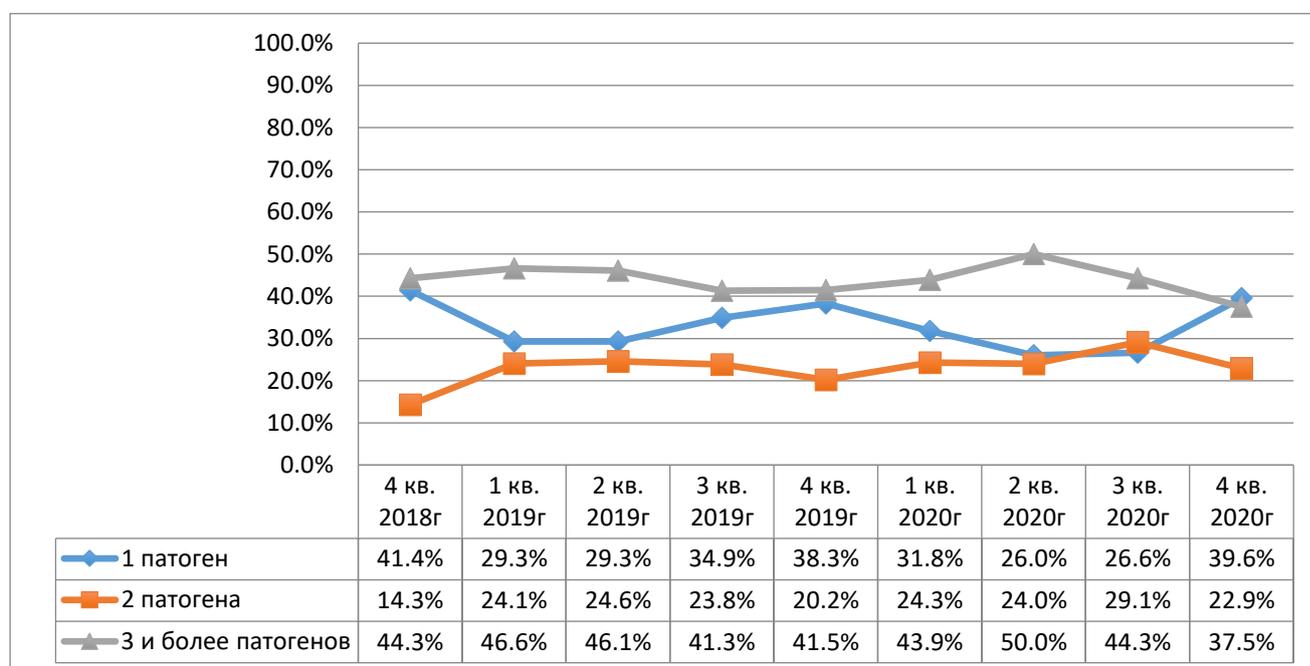


Рисунок 3 - Динамика соотношения одиночных и микст-инфекций

Установлено, что основным очагом инфекции были нижние дыхательные пути. Из данного очага было выделено 57,3% от всех патогенов за период проведения исследования (816/1425 патогенов). Из крови было выделено 21,8% общего числа патогенов (310/1425 патогенов), из почек и мочевыводящих путей – 20,9% (299/1425 патогенов). Полные данные частоты выявления возбудителей по

локализации соотношения между очагами представлены в Таблице 28 и на Рисунке 4.

Таблица 28 - Частота выявления возбудителей в зависимости от локализации

Очаг инфекции	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
Нижние дыхательные пути	79 (47,9%)	84 (62,7%)	89 (60,5%)	96 (65,8%)	139 (63,8%)	83 (56,4%)	81 (57,9%)	124 (58,5%)	41 (35,3%)
Кровь	37 (22,4%)	22 (16,4%)	35 (23,8%)	18 (12,3%)	43 (19,7%)	37 (25,2%)	42 (30%)	53 (25%)	23 (19,8%)
Почки и мочевыводящие пути	49 (29,7%)	28 (20,9%)	23 (15,7%)	32 (21,9%)	36 (16,5%)	27 (18,4%)	17 (12,1%)	35 (16,5%)	52 (44,8%)
Всего	165	134	147	146	218	147	140	212	116

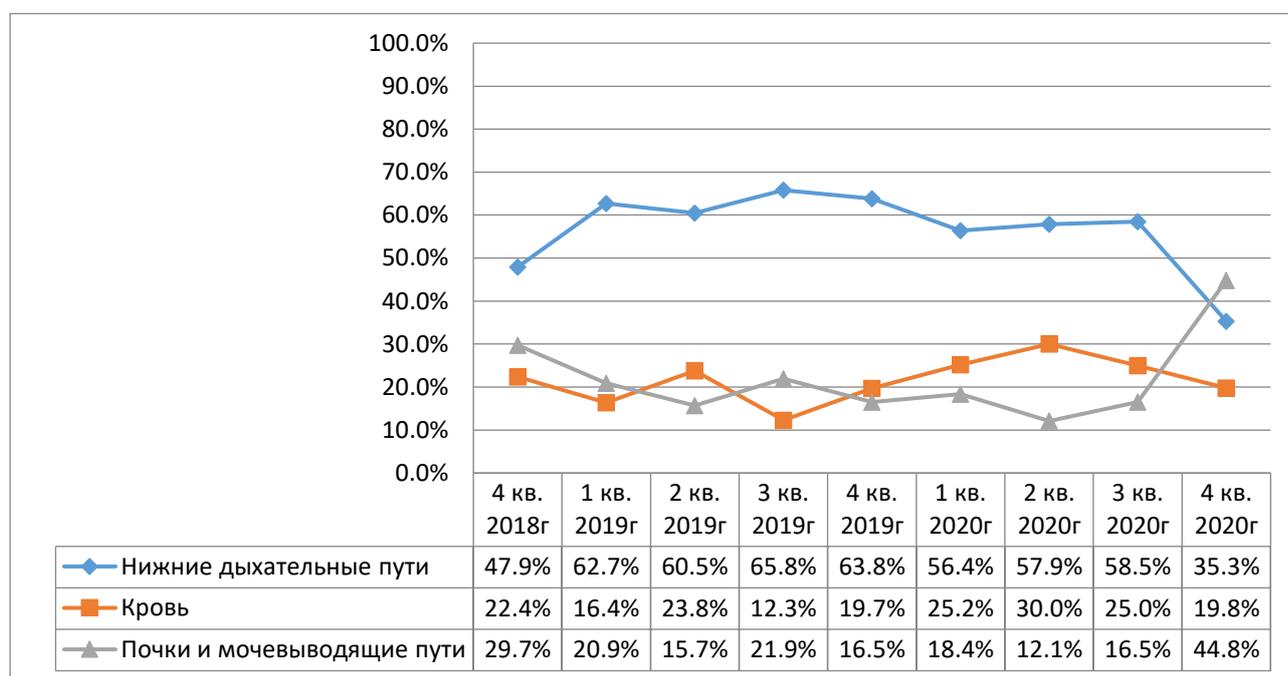


Рисунок 4 - Динамика соотношения частоты выявления возбудителей в зависимости от локализации

Был зафиксирован высокий уровень выявления резистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов, который сохранялся на протяжении всего исследования. Установлено, что для *K. pneumoniae* уровень антибиотикорезистентности к карбапенемам во всех кварталах превышал 45%, для *A. baumannii* – 60%, для *P. aeruginosa* – 70%. В отношении фторхинолонов резистентность *K. pneumoniae* составляла не менее 79% за все кварталы проводимого исследования, *A. baumannii* – не менее 90%, *P. aeruginosa* – не менее 86%. В отношении полимиксина В за весь период исследования не было выявлено резистентных штаммов *P. aeruginosa*, 5% резистентных штаммов *A. baumannii* в 4-м квартале 2019г., и по 5% и 2% резистентных штаммов *K. pneumoniae* во 2-м и 3-м кварталах 2019г. соответственно. Полная характеристика антибиотикорезистентности к отдельным АБП и классам АБП, потенциально активных в отношении *A. baumannii*, представлена в Таблице 29.

Таблица 29 - Антибиотикорезистентность *A. baumannii*

АБП	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
Аминогликозиды	92%	93%	92%	74%	94%	100%	82%	76%	100%
Фторхинолоны	100%	100%	92%	100%	100%	90%	100%	95,5%	100%
Защищенные пенициллины	89%	73%	92%	100%	87%	76%	100%	100%	100%
Незащищенные цефалоспорины III- IV	100%	100%	92%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Цефоперазон/сульбактам	36,5%	29%	21%	11%	82%	69%	47%	42%	31%
Карбапенемы	98%	90%	62,5%	93%	95%	93%	100%	94%	100%
Полимиксин В	0%	0%	0%	0%	5%	0%	0%	0%	0%

Полная характеристика антибиотикорезистентности к отдельным АБП и классам АБП, потенциально активных в отношении *K. pneumoniae*, представлена в Таблице 30.

Таблица 30 - Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae*

АБП	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
Аминогликозиды	69%	61%	64%	43%	53%	34%	47%	68%	66%
Фторхинолоны	95%	80%	87%	95%	90%	89%	79%	91%	94%
Защищенные пенициллины	92,5%	86%	85%	90%	100%	85%	76,5%	91%	94%
Незащищенные цефалоспорины III-IV	96%	96%	94%	97%	96%	90,5%	79%	93%	94%
Цефоперазон/ сульбактам	86%	93%	91%	93%	96%	81%	85%	86%	91%
Карбапенемы	68%	64%	75%	79%	63%	51%	47%	61%	86%
Тигециклин	0%	0%	5%	2%	0%	0%	0%	3,5%	0%
Полимиксин В	0%	0%	5%	2%	0%	0%	0%	7%	3%

Полная характеристика антибиотикорезистентности к отдельным АБП и классам АБП, потенциально активных в отношении *P. aeruginosa*, представлена в Таблице 31.

Таблица 31 - Антибиотикорезистентность *P. aeruginosa*

АБП	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
Аминогликозиды	80%	68%	53%	72%	11%	74%	82%	72,7%	71%
Фторхинолоны	90%	95,5%	92%	100%	96%	95%	94%	90,9%	86%
Незащищенные цефалоспорины III-IV	90%	90%	100%	94%	81%	53%	100%	90,9%	100%

Продолжение Таблицы 31

Цефоперазон/ сульбактам	90%	68%	100%	94%	76%	84%	71%	90,9%	100%
Карбапенемы	80%	82%	83%	89%	73%	89,5%	71%	81,8%	86%
Полимиксин В	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Пиперациллин/ тазобактам	70%	32%	40%	94%	49%	26%	94%	45,5%	86%

Полная характеристика антибиотикорезистентности к отдельным АБП и классам АБП, потенциально активных в отношении *E. coli*, представлена в Таблице 32.

Таблица 32 - Антибиотикорезистентность *E. coli*

АБП	4 кв. 2018г	1 кв. 2019г	2 кв. 2019г	3 кв. 2019г	4 кв. 2019г	1 кв. 2020г	2 кв. 2020г	3 кв. 2020г	4 кв. 2020г
Аминогликозиды	33%	11,5%	17%	29%	26%	40%	22%	37%	44%
Фторхинолоны	44%	42%	61%	29%	52%	60%	55,5%	53%	81%
Защищенные пенициллины	66%	27%	67%	71%	32%	60%	22%	47%	63%
Незащищенные цефалоспорины III-IV	44%	46%	50%	57%	55%	60%	11%	63%	69%
Цефоперазон/ сульбактам	22%	42%	72%	57%	48%	60%	11%	53%	69%
Карбапенемы	11%	4%	11%	29%	23%	0%	0%	26%	44%
Тигециклин	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Полимиксин В	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Таким образом, по результатам проведенного ретроспективного анализа этиологической структуры нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности ключевых выявленных возбудителей, можно утверждать, что для многопрофильного стационара г. Москвы характерно

преобладание грамотрицательной флоры, обладающей высоким профилем резистентности практически ко всем основным применяемым против неё АБП за исключением полимиксина В.

3.2. Результаты проведения фармакоэпидемиологического анализа потребления антибактериальных препаратов (АТС/DDD анализ)

В ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» г. Москвы за период с 4-го кв. 2018г. по 4-й кв. 2020г. назначалось 18 препаратов согласно международным непатентованным названиям (МНН), все назначаемые препараты имели DDD (в соответствии с методологией ВОЗ). Полученные данные по расчету потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *A. baumannii*, приведены в Таблице 33.

Таблица 33 - Потребление антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *A. baumannii*

Период	Патоген	АМП	Потребление DDD/100 к/д	Общее потребление АМП DDD/100 к/д	Частота потребления АМП
4 квартал 2018г.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	8,21	53,23	0,154
		Фторхинолоны	12,12		0,228
		Защищенные пенициллины	3,31		0,062
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	8,8		0,165
		Цефоперазон/сульбактам	7,91		0,149
		Карбапенемы	11,96		0,225
		Полимиксин В	0,92		0,017
1 квартал 2019г.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	5,65	45,1	0,125
		Фторхинолоны	14,37		0,318
		Защищенные пенициллины	1,5		0,033
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	10,2		0,226
		Цефоперазон/сульбактам	1		0,022
		Карбапенемы	10,9		0,242
		Полимиксин В	1,5		0,033

Продолжение Таблицы 33

2 квартал 2019г.	А. <i>baumanii</i>	Аминогликозиды	2,1	57,4	0,036
		Фторхинолоны	12,5		0,218
		Защищенные пенициллины	0,43		0,007
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	6,6		0,115
		Цефоперазон/сульбактам	7,65		0,133
		Карбапенемы	28		0,488
		Полимиксин В	0,12		0,002
3 квартал 2019г.	А. <i>baumanii</i>	Аминогликозиды	2,88	60,72	0,047
		Фторхинолоны	21,38		0,352
		Защищенные пенициллины	2,1		0,035
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	14,42		0,238
		Цефоперазон/сульбактам	5,47		0,09
		Карбапенемы	14,05		0,231
		Полимиксин В	0,42		0,007
4 квартал 2019г.	А. <i>baumanii</i>	Аминогликозиды	1,85	59,92	0,031
		Фторхинолоны	21,43		0,358
		Защищенные пенициллины	2,44		0,041
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	8,19		0,137
		Цефоперазон/сульбактам	8,02		0,134
		Карбапенемы	17,41		0,29
		Полимиксин В	0,58		0,01
1 квартал 2020г.	А. <i>baumanii</i>	Аминогликозиды	9,3	77,91	0,119
		Фторхинолоны	19,29		0,248
		Защищенные пенициллины	2,53		0,032
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	1,65		0,021
		Цефоперазон/сульбактам	19,85		0,255
		Карбапенемы	23,06		0,296
		Полимиксин В	2,23		0,029
2 квартал 2020г.	А. <i>baumanii</i>	Аминогликозиды	0,71	45,29	0,016
		Фторхинолоны	3,85		0,085
		Защищенные пенициллины	2		0,044
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	1,5		0,033
		Цефоперазон/сульбактам	15,51		0,342
		Карбапенемы	20,83		0,46
		Полимиксин В	0,89		0,02
3 квартал 2020г.	А. <i>baumanii</i>	Аминогликозиды	12,24	99,4	0,123
		Фторхинолоны	42,49		0,427
		Защищенные пенициллины	0,82		0,008
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	4,29		0,043
		Цефоперазон/сульбактам	6,53		0,066
		Карбапенемы	30,65		0,308

		Полимиксин В	2,38		0,024
--	--	--------------	------	--	-------

Продолжение Таблицы 33

4 квартал 2020г.	A. <i>baumani</i>	Аминогликозиды	0	118,93	0
		Фторхинолоны	48,78		0,41
		Защищенные пенициллины	4,35		0,036
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	18,4		0,155
		Цефоперазон/сульбактам	21,89		0,184
		Карбапенемы	24,37		0,205
		Полимиксин В	1,14		0,01

Полученные данные по расчету потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *K. pneumoniae*, приведены в Таблице 34.

Таблица 34 - Потребление антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *K. pneumoniae*

Период	Патоген	АМП	Потребление DDD/100 к/д	Общее потребление АМП DDD/100 к/д	Частота потребле ния АМП
4 квартал 2018г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	8,21	63,14	0,13
		Фторхинолоны	12,12		0,192
		Защищенные пенициллины	3,31		0,052
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	15,55		0,249
		Цефоперазон/сульбактам	7,91		0,125
		Карбапенемы	13,29		0,21
		Тигециклин	1,83		0,029
		Полимиксин В	0,92		0,015
1 квартал 2019г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	5,65	61,1	0,093
		Фторхинолоны	14,37		0,235
		Защищенные пенициллины	1,52		0,025
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	23,38		0,383
		Цефоперазон/сульбактам	1		0,016
		Карбапенемы	12,05		0,197
		Тигециклин	1,61		0,026
		Полимиксин В	1,51		0,025
2 квартал 2019г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	2,1	65,5	0,032
		Фторхинолоны	12,5		0,191
		Защищенные пенициллины	0,43		0,007

Продолжение Таблицы 34

		Незащищенные цефалоспорины III-IV	10,65		0,163
		Цефоперазон/сульбактам	7,65		0,117
		Карбапенемы	31,17		0,476
		Тигециклин	0,87		0,013
		Полимиксин В	0,12		0,002
3 квартал 2019г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	2,88	63,23	0,046
		Фторхинолоны	21,38		0,338
		Защищенные пенициллины	2,1		0,033
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	14,68		0,232
		Цефоперазон/сульбактам	5,47		0,087
		Карбапенемы	14,22		0,225
		Тигециклин	2,08		0,033
		Полимиксин В	0,42		0,007
4 квартал 2019г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	1,85	69,84	0,026
		Фторхинолоны	21,43		0,307
		Защищенные пенициллины	2,44		0,035
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	15,03		0,215
		Цефоперазон/сульбактам	8,02		0,115
		Карбапенемы	17,41		0,249
		Тигециклин	3,08		0,044
		Полимиксин В	0,58		0,008
1 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	9,3	91,5	0,102
		Фторхинолоны	19,29		0,211
		Защищенные пенициллины	2,53		0,027
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	10,32		0,113
		Цефоперазон/сульбактам	19,85		0,217
		Карбапенемы	25,03		0,273
		Тигециклин	2,95		0,032
		Полимиксин В	2,23		0,024
2 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,71	49,48	0,014
		Фторхинолоны	3,85		0,078
		Защищенные пенициллины	2		0,04
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	2,35		0,048
		Цефоперазон/сульбактам	15,51		0,313
		Карбапенемы	24,17		0,489
		Тигециклин	0		0
		Полимиксин В	0,89		0,018
3 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	12,24	114,13	0,107
		Фторхинолоны	42,49		0,372
		Защищенные пенициллины	0,82		0,007
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	12,24		0,107
		Цефоперазон/сульбактам	6,53		0,057
		Карбапенемы	33,35		0,292
		Тигециклин	4,08		0,036

Продолжение Таблицы 34

4 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Полимиксин В	2,38	129,95	0,021
		Аминогликозиды	0		0
		Фторхинолоны	48,78		0,375
		Защищенные пенициллины	4,35		0,033
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	27,92		0,215
		Цефоперазон/сульбактам	21,89		0,168
		Карбапенемы	24,37		0,188
		Тигециклин	1,5		0,012
Полимиксин В	1,14	0,009			

Полученные данные по расчету потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *P. aeruginosa*, приведены в Таблице 35.

Таблица 35 - Потребление антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *P. aeruginosa*

Период	Патоген	АМП	Потребление DDD/100 к/д	Общее потребление АМП DDD/100 к/д	Частота потребления АМП
4 квартал 2018г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	8,21	51,01	0,161
		Фторхинолоны	12,12		0,237
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	8,8		0,173
		Цефоперазон/сульбактам	7,91		0,155
		Карбапенемы	11,96		0,234
		Полимиксин В	0,92		0,018
		Пиперациллин/тазобактам	1,09		0,021
1 квартал 2019г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	5,65	45,1	0,125
		Фторхинолоны	14,37		0,318
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	10,2		0,226
		Цефоперазон/сульбактам	1		0,022
		Карбапенемы	10,9		0,242
		Полимиксин В	1,51		0,033
		Пиперациллин/тазобактам	1,5		0,033

Продолжение Таблицы 35

2 квартал 2019г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	2,1	56,95	0,0365
		Фторхинолоны	12,5		0,219
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	6,6		0,116
		Цефоперазон/ сульбактам	7,65		0,134
		Карбапенемы	28		0,492
		Полимиксин В	0,12		0,002
		Пиперациллин/ тазобактам	0		0
3 квартал 2019г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	2,88	58,85	0,049
		Фторхинолоны	21,38		0,363
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	14,42		0,245
		Цефоперазон/ сульбактам	5,47		0,093
		Карбапенемы	14,05		0,239
		Полимиксин В	0,42		0,007
		Пиперациллин/ тазобактам	0,23		0,004
4 квартал 2019г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	1,85	59,34	0,031
		Фторхинолоны	21,43		0,361
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	8,19		0,138
		Цефоперазон/ сульбактам	8,02		0,135
		Карбапенемы	17,41		0,293
		Полимиксин В	0,58		0,01
		Пиперациллин/ тазобактам	1,86		0,031
1 квартал 2020г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	9,3	77,91	0,119
		Фторхинолоны	19,29		0,248
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1,65		0,021
		Цефоперазон/ сульбактам	19,85		0,255
		Карбапенемы	23,06		0,296
		Полимиксин В	2,23		0,029
		Пиперациллин/ тазобактам	2,53		0,032
2 квартал 2020г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	0,71	43,29	0,017
		Фторхинолоны	3,85		0,089
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1,5		0,035
		Цефоперазон/ сульбактам	15,51		0,358
		Карбапенемы	20,83		0,481
		Полимиксин В	0,89		0,02
		Пиперациллин/ тазобактам	0		0

Продолжение Таблицы 35

3 квартал 2020г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	12,24	98,58	0,124
		Фторхинолоны	42,49		0,431
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	4,29		0,043
		Цефоперазон/ сульбактам	6,53		0,066
		Карбапенемы	30,65		0,311
		Полимиксин В	2,38		0,0241
		Пиперациллин/ тазобактам	0		0
4 квартал 2020г.	<i>P. aeruginos a</i>	Аминогликозиды	0	116,29	0
		Фторхинолоны	48,78		0,42
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	18,4		0,16
		Цефоперазон/ сульбактам	21,89		0,19
		Карбапенемы	24,37		0,21
		Полимиксин В	1,14		0,01
		Пиперациллин/ тазобактам	1,71		0,012

Полученные данные по расчету потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *A. baumannii*, приведены в Таблице 36.

Таблица 36 - Потребление антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении *E. coli*

Период	Патоген	АМП	Потребление DDD/100 к/д	Общее потребление АМП DDD/100 к/д	Частота потребления АМП
4 квартал 2018г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	8,21	63,14	0,13
		Фторхинолоны	12,12		0,192
		Защищенные пенициллины	3,31		0,052
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	15,55		0,249
		Цефоперазон/ сульбактам	7,91		0,125
		Карбапенемы	13,29		0,21
		Тигециклин	1,83		0,029
		Полимиксин В	0,92		0,015
1 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	5,65	61,1	0,093
		Фторхинолоны	14,37		0,235
		Защищенные пенициллины	1,52		0,025

Продолжение Таблицы 36

		Незащищенные цефалоспорины III-IV	23,38		0,383
		Цефоперазон/сульбактам	1		0,016
		Карбапенемы	12,05		0,197
		Тигециклин	1,61		0,026
		Полимиксин В	1,51		0,025
2 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	2,1	65,5	0,032
		Фторхинолоны	12,5		0,191
		Защищенные пенициллины	0,43		0,007
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	10,65		0,163
		Цефоперазон/сульбактам	7,65		0,117
		Карбапенемы	31,17		0,476
		Тигециклин	0,87		0,013
		Полимиксин В	0,12		0,002
3 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	2,88	63,23	0,046
		Фторхинолоны	21,38		0,338
		Защищенные пенициллины	2,1		0,033
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	14,68		0,232
		Цефоперазон/сульбактам	5,47		0,087
		Карбапенемы	14,22		0,225
		Тигециклин	2,08		0,033
		Полимиксин В	0,42		0,007
4 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	1,85	69,84	0,026
		Фторхинолоны	21,43		0,307
		Защищенные пенициллины	2,44		0,035
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	15,03		0,215
		Цефоперазон/сульбактам	8,02		0,115
		Карбапенемы	17,41	0,249	
		Тигециклин	3,08	0,044	
		Полимиксин В	0,58	0,008	
1 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	9,3	91,5	0,102
		Фторхинолоны	19,29		0,211
		Защищенные пенициллины	2,53		0,027
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	10,32		0,113
		Цефоперазон/сульбактам	19,85		0,217
		Карбапенемы	25,03		0,273
		Тигециклин	2,95		0,032
		Полимиксин В	2,23		0,024
2 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,71		0,014
		Фторхинолоны	3,85		0,078

Продолжение Таблицы 36

		Защищенные пенициллины	2	49,48	0,04
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	2,35		0,048
		Цефоперазон/сульбактам	15,51		0,313
		Карбапенемы	24,17		0,489
		Тигециклин	0		0
		Полимиксин В	0,89		0,018
3 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	12,24	114,13	0,107
		Фторхинолоны	42,49		0,372
		Защищенные пенициллины	0,82		0,007
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	12,24		0,107
		Цефоперазон/сульбактам	6,53		0,057
		Карбапенемы	33,35		0,292
		Тигециклин	4,08		0,036
		Полимиксин В	2,38		0,021
4 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0	129,95	0
		Фторхинолоны	48,78		0,375
		Защищенные пенициллины	4,35		0,033
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	27,92		0,215
		Цефоперазон/сульбактам	21,89		0,168
		Карбапенемы	24,37		0,188
		Тигециклин	1,5		0,012
		Полимиксин В	1,14		0,009

Установлено, что максимальные значения объемов потребления внутри анализируемого периода пришлись на 3-й и 4-й кварталы 2020г с формированием абсолютного максимума в 4-м квартале 2020г. – 129,9 DDD/100 к/д для представителей семейства *Enterobacteriaceae*, 118,9 DDD/100 к/д для *A. baumannii* и 116,3 DDD/100 к/д для *P. aeruginosa*. По сравнению с вышеописанным периодом в течение всего времени функционирования программы СКАТ показатели объемов потребления оставались на стабильно низких значениях. Стоит отметить, что во 2-м квартале 2020г. стационар проходил процесс перепрофилирования, соответственно данные по потреблению антибиотиков за этот квартал не подлежали оценке. Полные результаты динамики объемов потребления

антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении вышеуказанных микроорганизмов, представлены на Рисунке 5.

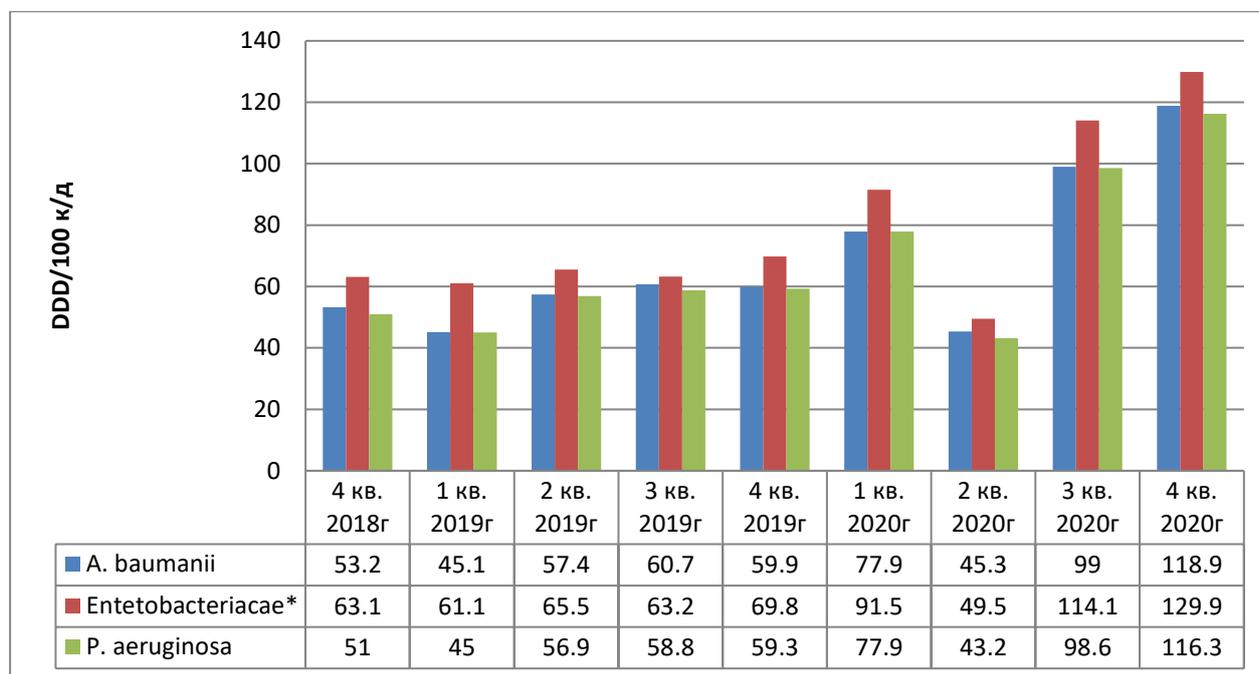


Рисунок 5 - Динамика объёмов потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении грамотрицательных патогенов
Примечание - * - к данной группе были отнесены *K. pneumoniae* и *E. coli*

В отношении потребления антибактериальных препаратов, используемых для лечения инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, существенных различий в суммарных объёмах потребления между основными препаратами не выявлено. Установлено, что основным препаратом в данной группе был ванкомицин. Суммарный объём потребления за весь период исследования составил 71 DDD/100 к/д. Общий объём потребления линезолида составил 58,4 DDD/100 к/д. При этом значения объёмов внутри кварталов получились переменными, что объясняется наличием/ отсутствием того или иного препарата в аптеке лечебного учреждения. При наличии обоих препаратов предпочтение отдавалось ванкомицину. Линезолид использовался как препарат 2-й линии. Такая приоритетность связана с экономическими причинами. Динамика потребления

вышеуказанных препаратов по кварталам в течение анализируемого периода представлена на Рисунке 6.

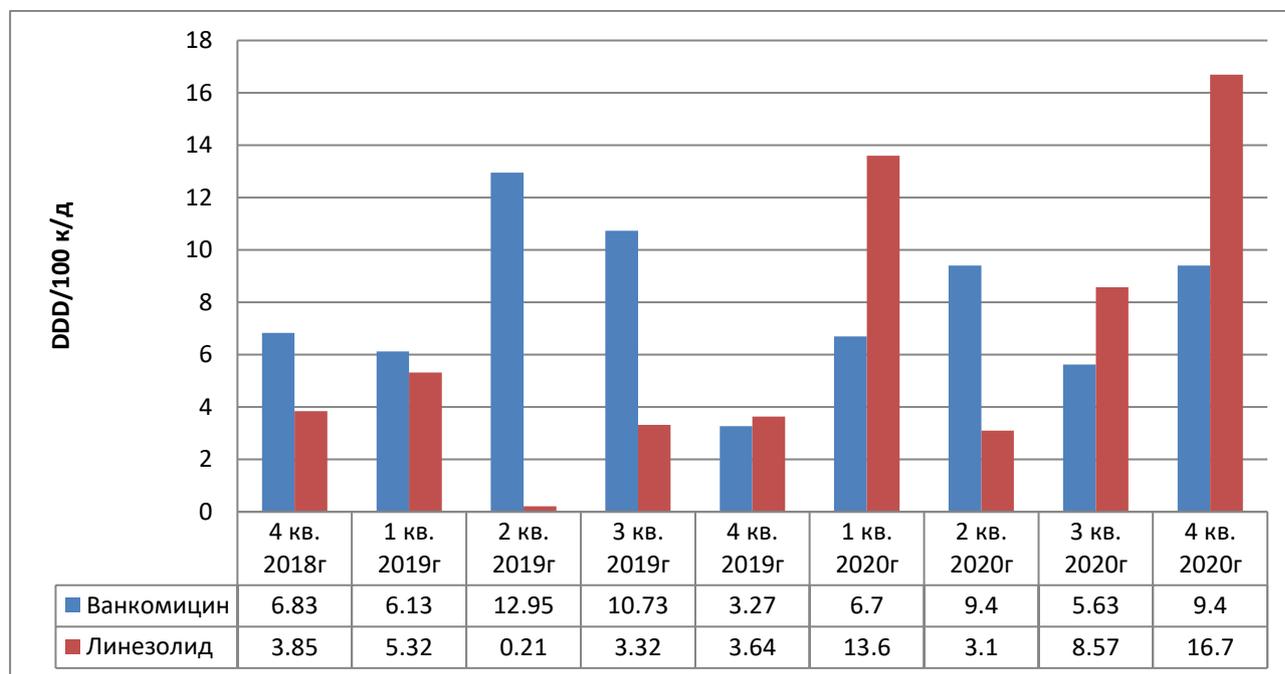


Рисунок 6 - Динамика объёмов потребления антибактериальных препаратов, применяемых для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами

Таким образом, по результатам проведенного фармакоэпидемиологического анализа выявлено существенное увеличение потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении ключевых грамотрицательных патогенов, в период пандемии COVID-19 по сравнению с периодом функционирования программы СКАТ.

3.3. Результаты внедрения программы СКАТ на основании динамики индекса лекарственной устойчивости

В отношении ИЛУ ключевых грамотрицательных микроорганизмов выявлена неоднородная динамика. Для ИЛУ *A. baumannii* и *P. aeruginosa* не было

зафиксировано статистически значимых изменений во время исследования (как за период функционирования программы СКАТ, так и во время пандемии COVID-19) – показатели находились на стабильно высоких уровнях. В то же время выявлена тенденция к увеличению ИЛУ представителей семейства *Enterobacteriaceae* во время пандемии. Значения этого показателя для *K. pneumoniae* и *E. coli* достигли максимальных значений в 4-м квартале 2020 г. (0,90 и 0,67, соответственно). Были выявлены статистически значимые различия по сравнению с показателями конца периода функционирования программы СКАТ - 1-го квартала 2020г. ($p < 0.05$ для обоих патогенов). При этом для *K. pneumoniae* был зафиксирован минимальный ИЛУ в конце периода функционирования программы СКАТ (0,66). Различия с исходным периодом (4-й квартал 2018г.) получились статистически значимыми ($p < 0.05$).

Полные результаты динамики ИЛУ для вышеуказанных микроорганизмов представлены на Рисунке 7.

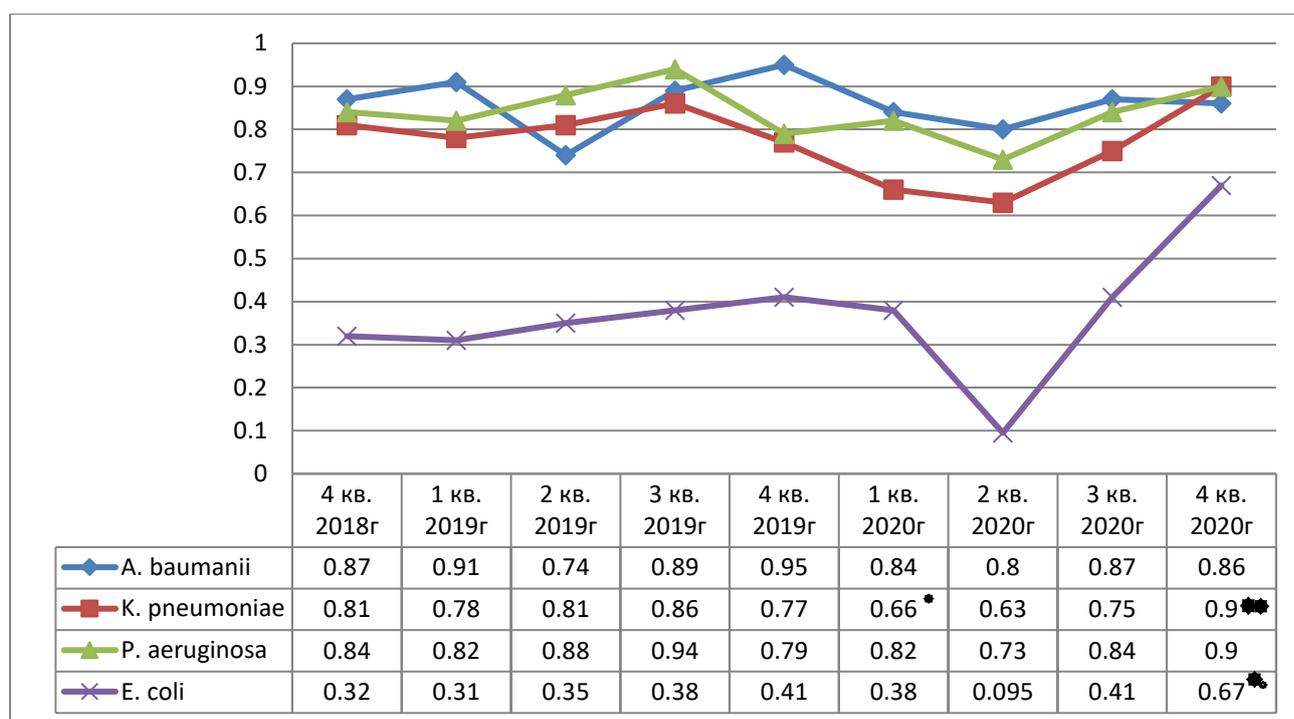


Рисунок 7 - Динамика индекса лекарственной устойчивости грамотрицательных микроорганизмов

Примечание – 1. * - различия с исходным периодом (4-й квартал 2018г.) статистически значимы ($p < 0.05$);

2. ** - различия с 1-м кварталом 2020г. статистически значимы ($p < 0.05$)

Подробные результаты оценки ИЛУ для *A. baumannii* за анализируемый период приведены в Таблице 37.

Таблица 37 - Определение ИЛУ для *A. baumannii*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных штаммов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
4 квартал 2018г.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	0,92	0,154	0,142	0,865
		Фторхинолоны	1	0,228	0,228	
		Защищенные пенициллины	0,89	0,062	0,055	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,165	0,165	
		Цефоперазон/сульбактам	0,365	0,149	0,054	
		Карбапенемы	0,98	0,225	0,221	
		Полимиксин В	0	0,017	0	
1 квартал 2019г.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	0,93	0,125	0,116	0,908
		Фторхинолоны	1	0,318	0,318	

Продолжение Таблицы 37

		Защищенные пенициллины	0,73	0,033	0,024	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,226	0,226	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,29	0,022	0,006	
		Карбапенемы	0,9	0,242	0,218	
		Полимиксин В	0	0,033	0	
2 квартал 2019г.	A. <i>baumannii</i>	Аминогликозиды	0,92	0,036	0,033	0,738
		Фторхинолоны	0,92	0,218	0,201	
		Защищенные пенициллины	0,92	0,007	0,06	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	0,92	0,115	0,106	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,21	0,133	0,028	
		Карбапенемы	0,625	0,488	0,31	
		Полимиксин В	0	0,002	0	
3 квартал 2019г.	A. <i>baumannii</i>	Аминогликозиды	0,74	0,047	0,035	0,885
		Фторхинолоны	1	0,352	0,352	
		Защищенные пенициллины	1	0,035	0,035	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,238	0,238	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,11	0,09	0,01	
		Карбапенемы	0,93	0,231	0,215	
		Полимиксин В	0	0,007	0	
4 квартал 2019г.	A. <i>baumannii</i>	Аминогликозиды	0,94	0,031	0,029	0,946
		Фторхинолоны	1	0,358	0,358	
		Защищенные пенициллины	0,87	0,041	0,036	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,137	0,137	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,82	0,134	0,11	
		Карбапенемы	0,95	0,29	0,275	
		Полимиксин В	0,05	0,01	0,001	
1 квартал 2020г.	A. <i>baumannii</i>	Аминогликозиды	1	0,119	0,119	0,838
		Фторхинолоны	0,9	0,248	0,223	
		Защищенные пенициллины	0,76	0,032	0,024	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,021	0,021	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,69	0,255	0,176	
		Карбапенемы	0,93	0,296	0,275	
		Полимиксин В	0	0,029	0	
2 квартал 2020г.	A. <i>baumannii</i>	Аминогликозиды	0,82	0,016	0,013	0,796

Продолжение Таблицы 37

		Фторхинолоны	1	0,085	0,085	
		Защищенные пенициллины	1	0,044	0,044	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,033	0,033	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,47	0,342	0,161	
		Карбапенемы	1	0,46	0,46	
		Полимиксин В	0	0,02	0	
3 квартал 2020г.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	0,76	0,123	0,093	0,87
		Фторхинолоны	0,955	0,427	0,408	
		Защищенные пенициллины	1	0,008	0,008	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,043	0,043	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,42	0,066	0,028	
		Карбапенемы	0,94	0,308	0,29	
		Полимиксин В	0	0,024	0	
4 квартал 2020г.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	1	0	0	0,863
		Фторхинолоны	1	0,41	0,41	
		Защищенные пенициллины	1	0,036	0,036	
		Незащищенные цефалоспорины III- IV	1	0,155	0,155	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,31	0,184	0,057	
		Карбапенемы	1	0,205	0,205	
		Полимиксин В	0	0,01	0	

Подробные результаты оценки ИЛУ для *K. pneumoniae* за анализируемый период приведены в Таблице 38.

Таблица 38 - Определение ИЛУ для *K. pneumoniae*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных штаммов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
4 квартал 2018г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,69	0,13	0,09	0,81
		Фторхинолоны	0,95	0,192	0,182	
		Защищенные пенициллины	0,925	0,052	0,048	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,96	0,249	0,239	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,86	0,125	0,108	

Продолжение Таблицы 38

		Карбапенемы	0,68	0,21	0,143	
		Тигециклин	0	0,029	0	
		Полимиксин В	0	0,015	0	
1 квартал 2019г.	<i>К. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,61	0,093	0,057	0,775
		Фторхинолоны	0,8	0,235	0,188	
		Защищенные пенициллины	0,86	0,025	0,021	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,96	0,383	0,368	
		Цефоперазон/сульбактам	0,93	0,016	0,015	
		Карбапенемы	0,64	0,197	0,126	
		Тигециклин	0	0,026	0	
		Полимиксин В	0	0,025	0	
2 квартал 2019г.	<i>К. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,64	0,032	0,021	
		Фторхинолоны	0,87	0,191	0,166	
		Защищенные пенициллины	0,85	0,007	0,006	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,94	0,163	0,153	
		Цефоперазон/сульбактам	0,91	0,117	0,107	
		Карбапенемы	0,75	0,476	0,357	
		Тигециклин	0,05	0,013	0,001	
		Полимиксин В	0,05	0,002	0	
3 квартал 2019г.	<i>К. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,43	0,046	0,02	0,856
		Фторхинолоны	0,95	0,338	0,321	
		Защищенные пенициллины	0,9	0,033	0,03	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,97	0,232	0,225	
		Цефоперазон/сульбактам	0,93	0,087	0,081	
		Карбапенемы	0,79	0,225	0,178	
		Тигециклин	0,02	0,033	0,001	
		Полимиксин В	0,02	0,007	0	
4 квартал 2019г.	<i>К. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,53	0,026	0,014	0,766
		Фторхинолоны	0,9	0,307	0,276	
		Защищенные пенициллины	0,1	0,035	0,003	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,96	0,215	0,206	
		Цефоперазон/сульбактам	0,96	0,115	0,11	
		Карбапенемы	0,63	0,249	0,157	
		Тигециклин	0	0,044	0	
		Полимиксин В	0	0,008	0	
1 квартал 2020г.	<i>К. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,34	0,102	0,035	0,663
		Фторхинолоны	0,89	0,211	0,188	

Продолжение Таблицы 38

		Защищенные пенициллины	0,85	0,027	0,023	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,905	0,113	0,102	
		Цефоперазон/сульбактам	0,81	0,217	0,176	
		Карбапенемы	0,51	0,273	0,139	
		Тигециклин	0	0,032	0	
		Полимиксин В	0	0,024	0	
2 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,47	0,014	0,007	0,634
		Фторхинолоны	0,79	0,078	0,062	
		Защищенные пенициллины	0,765	0,04	0,031	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,79	0,048	0,038	
		Цефоперазон/сульбактам	0,85	0,313	0,266	
		Карбапенемы	0,47	0,489	0,23	
		Тигециклин	0	0	0	
		Полимиксин В	0	0,018	0	
3 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,68	0,107	0,073	0,746
		Фторхинолоны	0,91	0,372	0,338	
		Защищенные пенициллины	0,91	0,007	0,006	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,93	0,107	0,1	
		Цефоперазон/сульбактам	0,86	0,057	0,049	
		Карбапенемы	0,61	0,292	0,178	
		Тигециклин	0,035	0,036	0,001	
		Полимиксин В	0,07	0,021	0,001	
4 квартал 2020г.	<i>K. pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,66	0	0	0,901
		Фторхинолоны	0,94	0,375	0,353	
		Защищенные пенициллины	0,94	0,033	0,031	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,94	0,215	0,202	
		Цефоперазон/сульбактам	0,91	0,168	0,153	
		Карбапенемы	0,86	0,188	0,162	
		Тигециклин	0	0,012	0	
		Полимиксин В	0,03	0,009	0	

Подробные результаты оценки ИЛУ для *P. aeruginosa* за анализируемый период приведены в Таблице 39.

Таблица 39 - Определение ИЛУ для *P. aeruginosa*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных штаммов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
4 квартал 2018г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,8	0,161	0,13	0,841
		Фторхинолоны	0,9	0,237	0,213	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,9	0,173	0,156	
		Цефоперазон/сульбактам	0,9	0,155	0,14	
		Карбапенемы	0,8	0,234	0,187	
		Полимиксин В	0	0,018	0	
		Пиперациллин/тазобактам	0,7	0,021	0,015	
1 квартал 2019г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,68	0,125	0,085	0,816
		Фторхинолоны	0,955	0,318	0,304	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,9	0,226	0,203	
		Цефоперазон/сульбактам	0,68	0,022	0,015	
		Карбапенемы	0,82	0,242	0,198	
		Полимиксин В	0	0,033	0	
		Пиперациллин/тазобактам	0,32	0,033	0,011	
2 квартал 2019г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,53	0,0365	0,019	0,878
		Фторхинолоны	0,92	0,219	0,201	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	1	0,116	0,116	
		Цефоперазон/сульбактам	1	0,134	0,134	
		Карбапенемы	0,83	0,492	0,408	
		Полимиксин В	0	0,002	0	
		Пиперациллин/тазобактам	0,4	0	0	
3 квартал 2019г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,72	0,049	0,035	0,935
		Фторхинолоны	1	0,363	0,363	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,94	0,245	0,23	
		Цефоперазон/сульбактам	0,94	0,093	0,087	
		Карбапенемы	0,89	0,239	0,213	
		Полимиксин В	0	0,007	0	
		Пиперациллин/тазобактам	0,94	0,004	0,004	
4 квартал 2019г.	<i>P. aeruginosa</i>	Аминогликозиды	0,11	0,031	0,003	0,794
		Фторхинолоны	0,96	0,361	0,346	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,81	0,138	0,112	
		Цефоперазон/сульбактам	0,76	0,135	0,103	
		Карбапенемы	0,73	0,293	0,214	
		Полимиксин В	0	0,01	0	

Продолжение Таблицы 39

		Пиперациллин/ тазобактам	0,49	0,031	0,016	
1 квартал 2020г.	<i>P. aerugin osa</i>	Аминогликозиды	0,74	0,119	0,088	0,822
		Фторхинолоны	0,95	0,248	0,236	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,53	0,021	0,011	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,84	0,255	0,214	
		Карбапенемы	0,895	0,296	0,265	
		Полимиксин В	0	0,029	0	
		Пиперациллин/ тазобактам	0,26	0,032	0,008	
2 квартал 2020г.	<i>P. aerugin osa</i>	Аминогликозиды	0,82	0,017	0,014	0,729
		Фторхинолоны	0,94	0,089	0,084	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	1	0,035	0,035	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,71	0,358	0,254	
		Карбапенемы	0,71	0,481	0,342	
		Полимиксин В	0	0,02	0	
		Пиперациллин/ тазобактам	0,94	0	0	
3 квартал 2020г.	<i>P. aerugin osa</i>	Аминогликозиды	0,727	0,124	0,09	0,835
		Фторхинолоны	0,909	0,431	0,392	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,909	0,043	0,039	
		Цефоперазон/ сульбактам	0,909	0,066	0,06	
		Карбапенемы	0,818	0,311	0,254	
		Полимиксин В	0	0,0241	0	
		Пиперациллин/ тазобактам	0,455	0	0	
4 квартал 2020г.	<i>P. aerugin osa</i>	Аминогликозиды	0,71	0	0	0,902
		Фторхинолоны	0,86	0,42	0,361	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	1	0,16	0,16	
		Цефоперазон/ сульбактам	1	0,19	0,19	
		Карбапенемы	0,86	0,21	0,181	
		Полимиксин В	0	0,01	0	
		Пиперациллин/ тазобактам	0,86	0,012	0,01	

Подробные результаты оценки ИЛУ для *E. coli* за анализируемый период приведены в Таблице 40.

Таблица 40 - Определение ИЛУ для *E. coli*

Период	Патоген	АМП	Частота резистентных штаммов	Частота потребления АМП	Лекарственная резистентность	ИЛУ
4 квартал 2018г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,33	0,13	0,043	0,323
		Фторхинолоны	0,44	0,192	0,085	
		Защищенные пенициллины	0,66	0,052	0,034	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,44	0,249	0,11	
		Цефоперазон/сульбактам	0,22	0,125	0,028	
		Карбапенемы	0,11	0,21	0,023	
		Тигециклин	0	0,029	0	
		Полимиксин В	0	0,015	0	
1 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,115	0,093	0,011	0,308
		Фторхинолоны	0,42	0,235	0,099	
		Защищенные пенициллины	0,27	0,025	0,007	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,46	0,383	0,176	
		Цефоперазон/сульбактам	0,42	0,016	0,007	
		Карбапенемы	0,04	0,197	0,008	
		Тигециклин	0	0,026	0	
		Полимиксин В	0	0,025	0	
2 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,17	0,032	0,005	0,345
		Фторхинолоны	0,61	0,191	0,117	
		Защищенные пенициллины	0,67	0,007	0,005	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,5	0,163	0,082	
		Цефоперазон/сульбактам	0,72	0,117	0,084	
		Карбапенемы	0,11	0,476	0,052	
		Тигециклин	0	0,013	0	
		Полимиксин В	0	0,002	0	
3 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,29	0,046	0,013	0,382
		Фторхинолоны	0,29	0,338	0,098	
		Защищенные пенициллины	0,71	0,033	0,023	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,57	0,232	0,132	
		Цефоперазон/сульбактам	0,57	0,087	0,05	
		Карбапенемы	0,29	0,225	0,066	
		Тигециклин	0	0,033	0	
		Полимиксин В	0	0,007	0	
4 квартал 2019г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,26	0,026	0,007	0,408
		Фторхинолоны	0,52	0,307	0,16	
		Защищенные пенициллины	0,32	0,035	0,011	

Продолжение Таблицы 40

		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,55	0,215	0,118	
		Цефоперазон/сульбактам	0,48	0,115	0,055	
		Карбапенемы	0,23	0,249	0,057	
		Тигециклин	0	0,044	0	
		Полимиксин В	0	0,008	0	
1 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,4	0,102	0,041	0,382
		Фторхинолоны	0,6	0,211	0,127	
		Защищенные пенициллины	0,6	0,027	0,016	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,6	0,113	0,068	
		Цефоперазон/сульбактам	0,6	0,217	0,13	
		Карбапенемы	0	0,273	0	
		Тигециклин	0	0,032	0	
		Полимиксин В	0	0,024	0	
2 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,22	0,014	0,003	0,094
		Фторхинолоны	0,555	0,078	0,043	
		Защищенные пенициллины	0,22	0,04	0,009	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,11	0,048	0,005	
		Цефоперазон/сульбактам	0,11	0,313	0,034	
		Карбапенемы	0	0,489	0	
		Тигециклин	0	0	0	
		Полимиксин В	0	0,018	0	
3 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,37	0,107	0,04	0,413
		Фторхинолоны	0,53	0,372	0,197	
		Защищенные пенициллины	0,47	0,007	0,003	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,63	0,107	0,067	
		Цефоперазон/сульбактам	0,53	0,057	0,03	
		Карбапенемы	0,26	0,292	0,076	
		Тигециклин	0	0,036	0	
		Полимиксин В	0	0,021	0	
4 квартал 2020г.	<i>E. coli</i>	Аминогликозиды	0,44	0	0	0,672
		Фторхинолоны	0,81	0,375	0,304	
		Защищенные пенициллины	0,63	0,033	0,021	
		Незащищенные цефалоспорины III-IV	0,69	0,215	0,148	
		Цефоперазон/сульбактам	0,69	0,168	0,116	
		Карбапенемы	0,44	0,188	0,083	

Продолжение Таблицы 40

	Тигециклин	0	0,012	0	
	Полимиксин В	0	0,009	0	

В отношении ИЛУ для ключевых грамположительных патогенов зафиксирована разнонаправленная динамика. Для *E. faecalis* данный показатель на протяжении всего периода исследования оставался на минимальных значениях. Максимум был определен во 2-м квартале 2019г. и составил 0,2. Для *S. aureus* в период функционирования программы СКАТ отмечается тенденция к снижению ИЛУ с достижением минимальных значений в 4-м квартале 2019г. и 1-м квартале 2020г. (0,17 и 0,2 соответственно) и последующим обратным повышением на фоне пандемии COVID-19 с достижением максимального значения в 4-м квартале 2020г. - 0,6. Различия между исходным периодом и периодом конца функционирования программы СКАТ, а также между 4-м кварталом 2020г. и периодом конца функционирования программы СКАТ получились статистически значимыми ($p < 0.05$). В отношении *E. faecium*, как и для *S. aureus*, было выявлено снижение ИЛУ за период функционирования программы СКАТ (0,54 в 4-м квартале 2018г. vs 0,38 в 1-м квартале 2020г. На фоне пандемии было выявлено обратное повышение данного показателя до 0,55 в 4-м квартале 2020г. Различия при сравнении аналогичных вышеназванных периодов получились статистически значимыми ($p < 0.05$).

Полная динамика ИЛУ для вышеуказанных патогенов представлена на Рисунке 8.

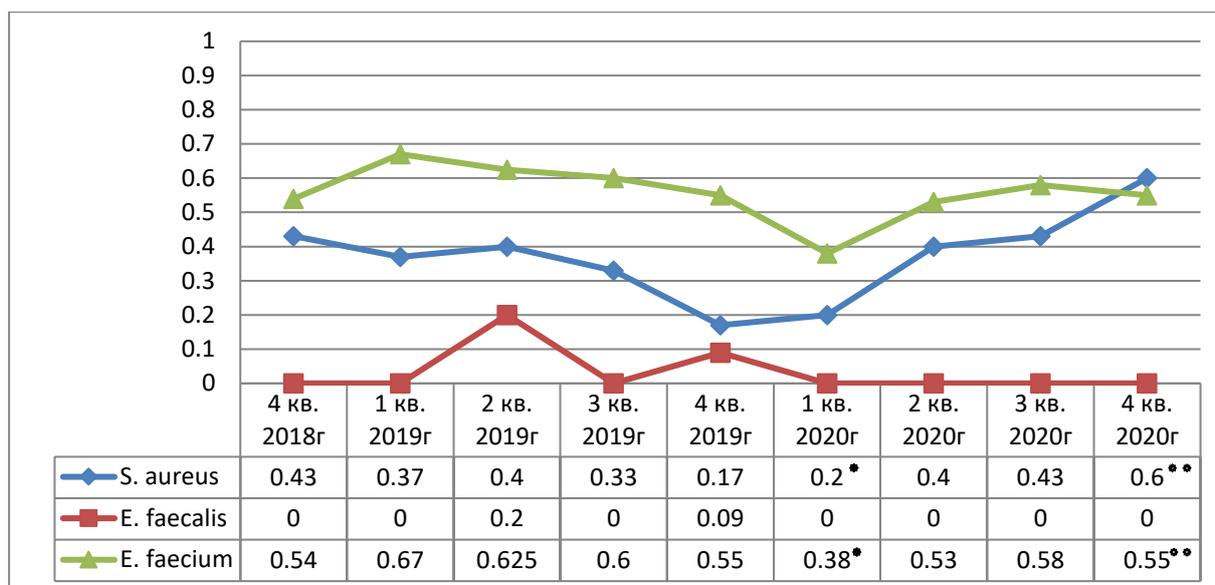


Рисунок 8 - Динамика ИЛУ грамположительных микроорганизмов

Примечание – 1. * - различия с исходным периодом (4-й квартал 2018г.) статистически значимы ($p < 0.05$);

2. ** - различия с 1-м кварталом 2020г. статистически значимы ($p < 0.05$)

Таким образом, в ходе оценки эффективности внедрения программы СКАТ установлено снижение ИЛУ в динамике для части ключевых возбудителей нозокомиальных инфекций, что указывает на положительный эффект от внедрения данной программы в многопрофильный стационар.

3.4. Результаты оценки рациональности антибактериальной терапии, проводимой у пациентов с нозокомиальными инфекциями, развившимися в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19

В период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. в ОРИТ было госпитализировано 664 пациента. Нозокомиальная инфекция была зафиксирована у 138 пациентов (20,8% от общего числа). Средний возраст пациентов с нозокомиальной инфекцией составил $74,8 \pm 11,78$ лет ($p > 0,05$). 40,6% составили мужчины (56/138), 59,4% – женщины (82/138) ($p > 0,05$). Уровень летальности у данной категории пациентов составил 63% (87/138) против 12,4% (65/526) среди пациентов ОРИТ без нозокомиальной инфекции. Различия в уровне летальности были статистически

значимыми ($p < 0,001$). Общая характеристика пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, представлена в Таблице 41.

Таблица 41 - Общая характеристика пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении

Параметр	Все пациенты	Пациенты с нозокомиальной инфекцией	Уровень статистической значимости различий, p
Количество пациентов, чел. (%)	664 (100)	138 (20,8)	–
Возраст, лет	71,2 ± 12,37	74,8 ± 11,72	>0,05
Пол			
Мужчины, чел. (%)	286 (43,1)	56 (40,6)	>0,05
Женщины, чел. (%)	378 (56,9)	82 (59,4)	>0,05
Летальность	152 (22,9)	87 (63)	<0,001
Примечание - «→» – не применимо			

При проведении стратификации пациентов с предполагаемой нозокомиальной инфекцией на Ша и Шб типы (в зависимости от сроков возникновения инфекции) установлено, что в подавляющем большинстве случаев инфекция по срокам соответствовала поздней нозокомиальной инфекции (Шб тип) – 88,4% случаев (122/138 пациентов). На раннюю нозокомиальную инфекцию (Ша тип) пришлось, соответственно, 11,6% случаев (16/138 пациентов).

Было установлено, что среди инфекций преобладали различные варианты микст-инфекций – они были выявлены у 101 (73,2%) из 138 пациентов. Самым распространенным вариантом была микст-инфекция нижних дыхательных путей и кровотока. Полная структура выявленных инфекций представлена в Таблице 42.

Таблица 42 - Структура нозокомиальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов COVID-19 в реанимационном отделении

Вид инфекции		Количество пациентов, чел. (%)		
		IIIa тип	IIIб тип	Всего
Инфекция, вызванная одним возбудителем	Инфекция нижних дыхательных путей	6 (37,5)	16 (13,1)	22 (15,9)
	Инфекция мочевыводящих путей	1 (6,25)	2 (1,6)	3 (2,2)
	Инфекция кровотока	3 (18,75)	9 (7,4)	12 (8,7)
	Всего пациентов, чел. (%)	10 (62,5)	27 (22,1)	37 (26,8)
Микст-инфекция	Инфекция нижних дыхательных путей	4 (25)	19 (15,6)	23 (16,7)
	Инфекция кровотока	1 (6,25)	9 (7,4)	10 (7,2)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция кровотока	1 (6,25)	42 (34,4)	43 (31,2)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция мочевыводящих путей	Нет	14 (11,5)	14 (10,1)
	Инфекция кровотока + инфекция мочевыводящих путей	Нет	7 (5,7)	7 (5,1)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция кровотока + инфекция мочевыводящих путей	Нет	4 (3,3)	4 (2,9)
	Всего пациентов, чел. (%)	6 (37,5)	95 (77,9)	101 (73,2)
Итого, чел. (%)		16 (100)	122 (100)	138 (100)

В ходе проведения ретроспективного анализа установлено, что адекватная эмпирическая антибактериальная терапия предполагаемой нозокомиальной инфекции, соответствующая принципам СКАТ, была назначена в 46,4% случаев (у 64 из 138 пациентов). В остальных случаях (53,6%) назначения не соответствовали рекомендациям СКАТ и были расценены как нерациональные.

Среди пациентов IIIa типа рациональную эмпирическую антибактериальную терапию получили 25% (4/16 пациентов), IIIб типа – 49,2% (60/122 пациентов). В большинстве случаев имело место несоответствие проводимой антибактериальной терапии потенциальным возбудителям с учетом факторов риска наличия

полирезистентных микроорганизмов, а также сроков пребывания в стационаре и в ОРИТ – 72,9% случаев (54/74 пациентов) от общего числа выявленных нерациональных назначений. Основной перечень несоответствий представлен в Таблице 43.

Таблица 43 - Основные несоответствия в проведении эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями, на фоне COVID-19 в реанимационном отделении

Вариант несоответствия	Количество пациентов, чел. (%)		
	Ша тип (согласно стратификации СКАТ)	Шб тип (согласно стратификации СКАТ)	Всего
Несоответствие эмпирической терапии потенциальным возбудителям			
Назначение азитромицина	2 (16,7)	10 (16,1)	12 (16,2)
Назначение цефтриаксона	1 (8,3)	5 (8,1)	6 (8,1)
Назначение комбинации азитромицина и цефтриаксона	2 (16,7)	Нет	2 (2,7)
Назначение цефепима	1 (8,3)	2 (3,2)	3 (4,1)
Назначение эртапенема при риске наличия нечувствительных к нему возбудителей	Нет	3 (4,8)	3 (4,1)
Назначение левофлоксацина при риске наличия нечувствительных к нему возбудителей	Нет	13 (21)	13 (17,5)
Назначение комбинации левофлоксацина и азитромицина	Нет	4 (6,5)	4 (5,4)
Не был назначен антибиотик, активный в отношении MRSA	1 (8,3)	10 (16,1)	11 (14,8)
Всего пациентов, чел. (%)	7 (58,3)	47 (75,8)	54 (72,9)
Назначение комбинированной терапии, когда достаточно монотерапии			
Левофлоксацин + азитромицин	2 (16,7)	Нет	2 (2,7)
Левофлоксацин + эртапенем	2 (16,7)	Нет	2 (2,7)
Цефоперазон/сульбактам + левофлоксацин	Нет	3 (4,8)	3 (4,1)
Всего пациентов, чел. (%)	4 (33,4)	3 (4,8)	7 (9,5)

Продолжение Таблицы 43

Назначение антибактериальной терапии без показаний	1 (8,3)	12 (19,4)	13 (17,6)
Итого, чел. (%)	12 (100)	62 (100)	74 (100)

Было выявлено, что эмпирическая антимикробная терапия была рациональной в 68,6% случаев (35/51 пациентов) у выживших пациентов и только в 33,3% (29/87 пациентов) – у пациентов с летальным исходом ($p < 0,001$). Различия в выживаемости между пациентами, получавшими рациональную и нерациональную антибактериальную терапию также подтверждаются построенными кривыми выживаемости по методу Каплана-Мейера (Рисунок 9) Коэффициент выживаемости в группе пациентов с рациональной терапией значительно превосходит таковой у пациентов с нерациональной терапией – 0,15 vs. 0,032 за 30-дневный период наблюдения ($p < 0.001$). Аналогичная картина была характерна и для меньших временных периодов - 0,95 vs. 0,61 за 10-дневный период наблюдения и 0,59 vs. 0,065 за 20-дневный период наблюдения ($p < 0.001$ для обоих периодов).

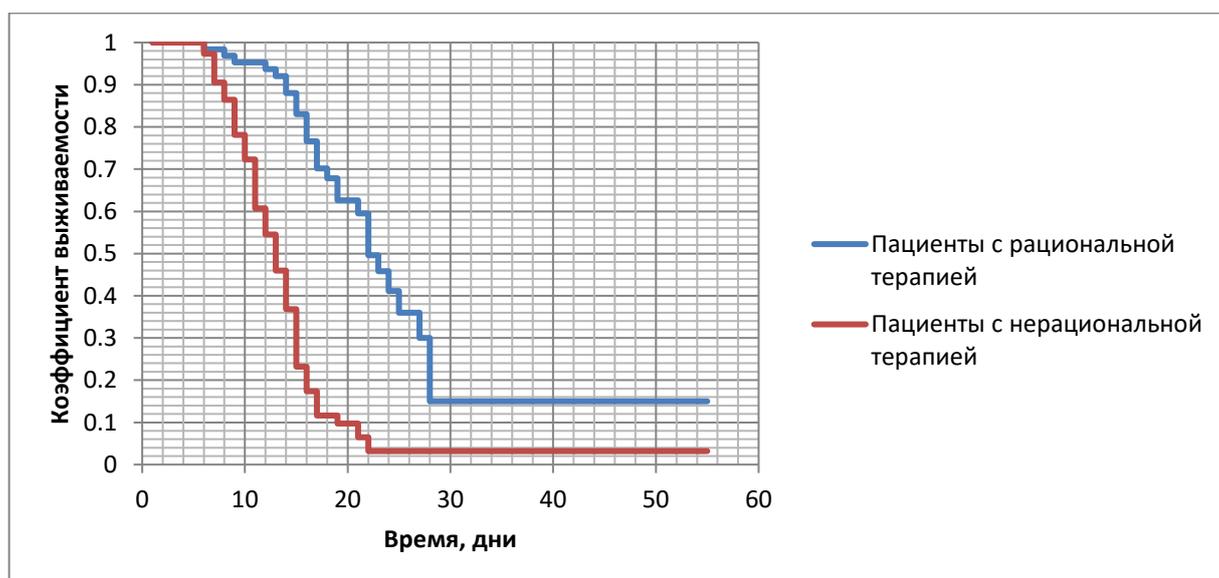


Рисунок 9 - Кривые Каплана-Мейера для пациентов, получавших рациональную (1-я группа) и нерациональную терапию (2-я группа)

У пациентов Ша типа в структуре рациональных назначений преобладал левофлоксацин – его применяли у 4 пациентов из 16 (25% случаев). У пациентов Шб типа в структуре рациональных назначений в виде монотерапии преобладали имипенем/циластатин – он был назначен 21 пациенту из 122 (17,2% случаев) и цефоперазон/сульбактам, который в виде монотерапии получили 14 пациентов из 122 (11,5% случаев).

Рациональная комбинированная терапия проводилась только у пациентов Шб типа. Среди назначений преобладали комбинации меропенема с ванкомицином – 11 из 122 пациентов (9% случаев) и имипенема/циластатина с ванкомицином – 12 из 122 пациентов (9,8% случаев). Среди нерациональных вариантов преобладала комбинация левофлоксацина с азитромицином – такая эмпирическая антибактериальная терапия проводилась у 6 из 138 пациентов (4,3% случаев). При этом данная комбинация в ряде случаев была расценена как нерациональная по причине нечувствительности обоих препаратов к предполагаемым возбудителям (для пациентов Шб типа), а в ряде случаев как нерациональная по причине добавления азитромицина (для пациентов Ша типа). Полная характеристика различных вариантов эмпирической антибактериальной терапии представлена в Таблице 44 - Все назначения антибактериальных препаратов, которые до этого не фигурировали в Таблице 43, были расценены как рациональные.

Таблица 44 - Варианты проводимой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 в реанимационном отделении

Схема терапии	Количество пациентов, чел. (%)		
	Ша тип	Шб тип	Всего
Азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i>	2 (12,5)	10 (8,2)	12 (8,7)
Цефтриаксон 2 г в/в 1 раз/сут	1 (6,25)	5 (4,1)	6 (4,3)
Азитромицин 1 раз/сут <i>per os</i> + цефтриаксон 2 г в/в 1 раз/сут	2 (12,5)	Нет	2 (1,5)
Левифлоксацин 1 г в/в 1 раз/сут	4 (25)	13 (10,7)	17 (12,3)
Левифлоксацин 1 г в/в 1 раз/сут + азитромицин 1 раз/сут <i>per os</i>	2 (12,5)	4 (3,2)	6 (4,3)
Эртапенем 1 г в/в 1 раз/сут	2 (12,5)	3 (2,5)	5 (3,6)

Продолжение Таблицы 44

Левифлоксацин 1 г в/в 1 раз/сут + эртапенем 1 г в/в 1 раз/сут	2 (12,5)	–	2 (1,5)
Цефепим 2 г в/в 2 раза/сут	1 (6,25)	2 (1,7)	3 (2,2)
Цефоперазон/сульбактам 2 г/2 г в/в 2 раза/сут	Нет	14 (11,5)	14 (10,1)
Цефоперазон/сульбактам 2 г/2 г в/в 2 раза/сут + левифлоксацин 1 г в/в 1 раз/сут	Нет	3 (2,5)	3 (2,2)
Меропенем 1 г в/в 3 раза/сут	Нет	12 (9,8)	12 (8,7)
Имипенем/циластатин 0,5 г/0,5 г в/в 3 раза/сут	Нет	21 (17,2)	21 (15,2)
Меропенем 1 г в/в 1 раз/сут + ванкомицин 1 г в/в 2 раза/сут	Нет	11 (9)	11 (8)
Имипенем/циластатин 0,5 г/0,5 г в/в 3 раза/сут + ванкомицин 1 г в/в 2 раза/сут	Нет	12 (9,8)	12 (8,7)
Меропенем 1 г в/в 3 раза/сут + линезолид 600 мг в/в 2 раза/сут	Нет	4 (3,2)	4 (2,9)
Имипенем/циластатин 0,5 г/0,5 г в/в 3 раза/сут + линезолид 600 мг в/в 2 раза/сут	Нет	6 (4,9)	6 (4,3)
Имипенем/циластатин 0,5 г/0,5 г в/в 3 раза/сут + тигацил 100 мг в/в в качестве стартовой дозы, далее – по 50 мг в/в 2 раза/сут	Нет	2 (1,7)	2 (1,5)
Всего, чел. (%)	16 (100)	122 (100)	138 (100)

Установлено, что у 73,2% пациентов (101/138 пациентов) антибактериальная терапия была начата до появления признаков, указывающих на наличие нозокомиальной инфекции, при этом у 88,1% (89/101 пациентов) из них назначения не были рациональны. В 85,4% случаев нерациональных назначений (76/89 пациентов) отсутствовали показания для проведения антибактериальной терапии, а в оставшихся 14,6% случаев (13/89 пациентов) у пациентов имелись признаки инфекции дыхательных путей, которая на момент возникновения по срокам соответствовала внебольничной, однако при назначении противомикробной терапии не был учтен риск наличия резистентных возбудителей. Всем 13 пациентам был назначен азитромицин, уровень резистентности которого к *Streptococcus pneumoniae* за период 2017–2019 гг. составил более 30% [175].

Общее количество случаев смены антибактериальной терапии у анализируемой категории пациентов составило $1,38 \pm 1,34$ на одного пациента. При этом 22% случаев (42/191 смен) были расценены как нерациональные, так как решение о проведении смены терапии не было обусловлено данными

лабораторных и/или микробиологических исследований, а принималось по данным медицинской документации лишь на основании ухудшения тяжести состояния – повышения температуры.

В отношении режима дозирования назначенных противомикробных средств, а также выбора пути введения расхождений с предложенными в рекомендациях вариантах выявлено не было.

Средняя длительность антибактериальной терапии у выживших пациентов составила $12,83 \pm 3,29$ сут, а у пациентов с летальным исходом – $14,12 \pm 6,26$ сут. При этом оценить, насколько адекватны или неадекватны были сроки проведения терапии, не представляется возможным ввиду того, что терапия нозокомиальной инфекции считается целесообразной до достижения эрадикации возбудителей. Однако ни у одного пациента не была зафиксирована эрадикация, и терапия либо прекращалась вследствие того, что пациент погибал, либо продолжалась до момента выписки пациента.

Были выявлены расхождения в сроках диагностики нозокомиальной инфекции. В среднем у анализируемой категории пациентов признаки, указывающие на возможное наличие нозокомиальной инфекции, определялись через $3,52 \pm 2,86$ сут от момента госпитализации в ОРИТ (повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \cdot 10^9$ /л, появление гнойной мокроты), тогда как взятие биоматериала для проведения микробиологического исследования проводилось спустя $8,35 \pm 7,02$ сут от момента появления оснований для проведения соответствующего анализа.

Коррекция антибактериальной терапии на основании полученных результатов микробиологических исследований при наличии возможности для этого была проведена только у 42,1% пациентов (48 из 114 возможных случаев). Антибактериальная терапия для 27,6% пациентов из числа умерших (24/87 пациентов) не могла быть скорректирована. Среди выживших пациентов коррекция была проведена у 56,9% пациентов (29/51 пациентов), а среди умерших – у 30,2% из числа тех, у кого имелась такая возможность (19/63 пациентов). Различия между группами были статистически достоверными ($p = 0,005$).

Был выявлен низкий уровень выполнения прокальцитонинового теста. Анализ определения концентрации данного биомаркера в плазме крови был выполнен у 58% пациентов с предполагаемой нозокомиальной инфекцией (80/138 пациентов). Определение концентрации прокальцитонина проводилось у 74,5% выживших пациентов (38/51 пациентов) и у 48,3% (42/87) пациентов с летальным исходом ($p = 0,003$).

Таким образом, полученные результаты оценки, проводившейся АБТ у пациентов в ОРИТ с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 указывают на высокий уровень нерациональных назначений с точки зрения принципов, изложенных в СКАТ. Вместе с тем выявленная статистически значимая связь между выживаемостью и проведением рациональной АБТ указывает на важность внедрения подобных программ в стационары, перепрофилированные для лечения пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование продемонстрировало явное преобладание грамотрицательных микроорганизмов. И хотя в 2020г., на фоне пандемии COVID-19 соотношение грамотрицательной и грамположительной флоры стало не таким существенным как в 4-м квартале 2018г. и 2019г., грамотрицательные микроорганизмы (в первую очередь, патогены, входящие в группу ESKAPE, - *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*) стабильно доминировали во всех периодах исследования.

В отношении ключевых грамотрицательных патогенов на протяжении всего периода исследования уровни лекарственной резистентности к различным классам антибактериальных препаратов несколько отличаются в зависимости от квартала, при этом выявлена общая тенденция к высокой частоте резистентных штаммов. Полученные в ходе текущего исследования результаты совпадают с данными крупных российских многоцентровых исследований на данную тематику [101]; [102]; [106]; [107]; [117].

Следует обратить внимание на значительное увеличение объёмов потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении грамотрицательных микроорганизмов, на фоне пандемии COVID-19. Главным образом такой сильный рост связан с резким увеличением потребления в 3-м и 4-м кварталах 2020г. антибиотиков класса фторхинолонов. Для сравнения, если за 3-й и 4-й кварталы 2019г., когда функционировала программа СКАТ объем потребления фторхинолонов составил 21,38 и 21,43 DDD/100 к/д, то за аналогичные периоды 2020г. было использовано 42,49 и 48,48 DDD/100 к/д соответственно. Именно с этим можно связать тот факт, что максимальные значения ИЛУ для *K. pneumoniae* и *E. coli* были выявлены в 3-м и 4-м квартале 2020г, так как лекарственная резистентность к фторхинолонам для данных патогенов за вышеуказанные временные периоды составила 0,94 и 0,91 для *K. pneumoniae*, а для *E. coli* – 0,53 и 0,81 при доле потребления фторхинолонов 0,372 за 3-й квартал 2020г и 0,375 за 4-й квартал соответственно в общей структуре

потребления антибактериальных препаратов. Для сравнения, лекарственная резистентность к карбапенемам для *K. pneumoniae* в 3-м и 4-м квартале 2020г. составила 0,61 и 0,86 при доле потребления 0,292 и 0,188 соответственно, а лекарственная резистентность к аминогликозидам за те же временные периоды составила 0,68 и 0,66 при доле потребления 0,107 в 3-м квартале 2020г. и при отсутствии аминогликозидов в структуре потребления антибактериальных препаратов в 4-м квартале 2020г. Такое распределение антибактериальных препаратов, при котором самым активно используемым является класс, значительно уступающий в эффективности против ключевых патогенов другим классам препаратов, безусловно, является нерациональным и требует коррекции в структуре потребления антибиотиков в виде уменьшения потребления фторхинолонов и увеличения потребления аминогликозидов и карбапенемов. Зависимость между потреблением фторхинолонов и резистентностью микроорганизмов также подтверждается результатами многих исследований на данную тему [176-179]. Следует отметить, что для *K. pneumoniae* минимальный ИЛУ был определен в период функционирования СКАТ, что позволяет утверждать, что данная программа была успешно реализована, так как по данным крупного систематического обзора достичь качественного снижения антибиотикорезистентности хотя бы для одного из числа ключевых патогенов удастся не более чем в 50% случаев [15].

При этом важно упомянуть про некоторые нюансы реализации программы СКАТ в ходе данного исследования. Основным документом, регламентирующим деятельность службы клинической фармакологии, является Приказ Минздравсоцразвития России от 22 ноября 2010 г. № 1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология» [180]. В соответствии с Приложением 3 рекомендованным штатным нормативом является 1 ставка врача-клинического фармаколога на каждые 250 коек. Таким образом, для исследуемого стационара расчетный норматив для оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» должен был составлять 4,0 ставки врача-клинического

фармаколога при выделенных службе клинической фармакологии 0,5 ставки, что было недостаточным для многопрофильного стационара, оказывающего неотложную помощь. Имело место отсутствие административной поддержки программы СКАТ в виде утвержденного приказа. В этой связи программа СКАТ была реализована ограниченно. В частности, не были организованы непрерывный микробиологический мониторинг и создание паспорта локальной антибиотикорезистентности стационара. Реализация программы СКАТ, главным образом, заключалась в консультациях врача-клинического фармаколога по вопросам антибактериальной терапии, оптимизации стандартных протоколов антимикробной терапии с учетом стратификации пациентов и особенностей каждого клинического случая, участии врача-клинического фармаколога в консилиумах и регистрации нежелательных лекарственных реакций при применении антибактериальных препаратов.

Более оптимистичные данные были получены в ходе ряда отечественных исследований по реализации программы СКАТ. Так, например, по данным исследования Чукиной М. А. и соавт. через 2 года после внедрения программы СКАТ было достигнуто снижение ИЛУ по всем ключевым грамотрицательным и грамположительным патогенам (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*) [20]. Однако программа была реализована более широко, в частности, для отделений был создан паспорт локальной резистентности, что позволило более точно регулировать потребление тех или иных классов антибактериальных препаратов. Также можно выделить исследование Карпова О. Э. и соавт., посвященное реализации программы СКАТ на основе создания реестра микроорганизмов. Как результат, с 2012г. по 2015г. ИЛУ для ключевых грамотрицательных патогенов (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*) существенно снизился [181]. Данные результаты указывают на эффект от полномасштабной административной поддержки, которая позволяет добиться куда более значительных улучшений по ИЛУ, нежели частичная поддержка. Что касается других ключевых грамотрицательных патогенов, а именно *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, то для них существенной динамики по ИЛУ выявлено не было – на

протяжении всего периода данного ретроспективного анализа их ИЛУ оставался на стабильно высоких значениях. Во многом это можно объяснить тем, что за весь период исследования в структуре потребления антибактериальных препаратов лидирующие позиции занимали фторхинолоны, уровень резистентности к которым был значительно выше, чем, например, к уступающим им по частоте назначения карбапенемам и аминогликозидам. Однако вследствие того, что программа СКАТ была реализована частично, и в отделениях не было создано паспорта локальной резистентности, данная информация доступна ретроспективно. Снижение частоты потребления фторхинолонов и повышение частоты потребления карбапенемов и аминогликозидов, как и в случае с *K. pneumoniae* и *E. coli* могло бы способствовать снижению значений ИЛУ для *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Другой опцией, направленной на снижение ИЛУ могло бы стать повышение частоты потребления полимиксина В, к которому была зафиксирована наименьшая лекарственная резистентность для данных патогенов среди всех используемых антибактериальных препаратов.

Среди грамположительных патогенов следует отметить высокий уровень ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium* и возрастающий на фоне пандемии COVID-19 уровень метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*. При этом за время функционирования программы СКАТ удалось достичь минимальных значений ИЛУ для *S. aureus*, что можно считать положительным результатом частичного внедрения программы. С учетом того, что в общей структуре патогенов отмечается тенденция к увеличению доли грамположительной флоры на фоне пандемии COVID-19 данные результаты приобретают особую актуальность. При этом, по имеющимся данным, доля метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* при увеличении в структуре потребления доли линезолида склонна к снижению, что указывает на то, что при выборе препарата для терапии инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, предпочтение должно отдаваться именно этому препарату [182].

Также стоит отметить, что на текущий момент отсутствуют литературные данные, которые бы объясняли процесс изменения соотношения

грамположительной и грамотрицательной флоры. Для данного конкретного исследования можно предположить, что изменение соотношения грам+ и грам-флоры является следствием перепрофилирования стационара, что повлекло за собой уменьшение доли инфекций нижних дыхательных путей, за развитие которых в основном были ответственны грамотрицательные микроорганизмы. При этом в 4-м квартале 2020 года была отмечена вспышка мочевой инфекции, за которую в большей степени были ответственны грамположительные микроорганизмы.

В отношении использования АБП у пациентов с нозокомиальными инфекциями в ОРИТ на фоне COVID-19 результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень нерационального назначения. Полученные результаты схожи с имеющимися на текущий момент данными о том, что частота неадекватных назначений противомикробных средств в ОРИТ составляет от 30 до 60% [183–185]. С учетом того, что смертность у пациентов с нозокомиальными инфекциями, развившимися в ОРИТ на фоне COVID-19, выше, чем у аналогичных пациентов, но без COVID-19, полученные результаты приобретают особую значимость [186–189]. Каждое неверное назначение антибактериального препарата у данной категории пациентов напрямую влияет на прогноз – как в случае, когда антибактериальная терапия не соответствует потенциальным возбудителям, так, и в случае, когда пациенты начинают получать антибактериальную терапию до того, как для этого появляются основания (что также было выявлено в ходе данного ретроспективного анализа). Как уже было описано выше, это негативно влияет на уровень антибактериальной резистентности и, следовательно, делает терапию нозокомиальных инфекций более проблематичной. Рациональная антибактериальная терапия повышает шансы пациента на выживание, что подтверждается выявленной статистической значимостью различий в летальности между пациентами с рациональной и нерациональной терапией.

Обращает на себя внимание наличие в структуре назначений антибактериальных препаратов, которые не могут быть рассмотрены как препараты выбора для терапии нозокомиальных инфекций, – азитромицина,

цефтриаксона, цефепима. Кроме того, было выявлено достаточно частое использование левофлоксацина и эртапенема для эмпирической терапии поздней нозокомиальной инфекции, что также не соответствует принципам рациональной антибактериальной терапии. Такие назначения должны быть исключены, поскольку эти препараты не окажут никакого воздействия на предполагаемого возбудителя, и, как результат, инфекционный процесс будет лишь прогрессировать.

В ряде случаев у пациентов с нозокомиальной инфекцией в ОРИТ было зафиксировано назначение нерациональной комбинированной терапии. Согласно принципам СКАТ имеется ряд оснований, когда использование комбинированного режима антибактериальной терапии может быть целесообразно. Это, например, назначение ванкомицина в дополнение к уже проводимой терапии при риске наличия MRSA, либо добавление тигециклина или полимиксина В к проводимой терапии при выделении штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам. Однако назначение, например, комбинированной терапии, состоящей из левофлоксацина и азитромицина, не может считаться обоснованным, так как азитромицин не рассматривается как препарат для лечения ИСМП, а назначение комбинации из левофлоксацина и препарата цефоперазон+сульбактам также лишено смысла, поскольку данные препараты назначаются разным типам пациентов согласно принципам стратификации и вместе использоваться не могут.

Следующим безусловно важным аспектом ведения пациентов с нозокомиальными инфекциями является проведение адекватной микробиологической диагностики, направленной на идентификацию предполагаемых возбудителей. Термин «адекватная» в первую очередь означает своевременная, ведь чем быстрее будет идентифицирован микроорганизм, вызвавший нозокомиальную инфекцию, тем быстрее можно будет начать проведение эффективной антибактериальной терапии. Однако в ходе проведенного нами ретроспективного анализа было выявлено существенное расхождение сроков появления признаков, позволяющих предполагать наличие у пациентов нозокомиальной инфекции, и сроков взятия у данных пациентов биоматериала для

проведения микробиологического исследования. Это расхождение, в частности, привело к тому, что значительная часть пациентов погибла до того момента, когда можно было бы на основании полученных микробиологических данных провести коррекцию антибактериальной терапии. Кроме того, выявлен низкий уровень проведения коррекции терапии, она была выполнена менее чем половине возможных случаев. Данный факт может быть рассмотрен как фактор, повышающий летальность, так как было установлено, что проведение адекватной коррекции антибактериальной терапии способствует снижению уровня летальности ($p = 0,005$).

Важно отметить также низкую частоту определения биомаркера прокальцитонина у данной категории пациентов, повышение уровня которого $>0,5$ нг/мл является аргументом в пользу присоединения бактериальной инфекции. По данным ряда исследований, в ходе которых была изучена прогностическая и диагностическая ценность данного маркера, показано, что контроль уровня прокальцитонина позволил адаптировать лечение антибиотиками для конкретного пациента и тем самым как снизить избыточное назначение антибиотиков, так и улучшить клинические исходы для пациентов с бактериальными инфекциями [28, 29]. Результаты проведенного нами ретроспективного анализа позволяют предположить, что игнорирование вышеописанного диагностического инструмента может быть рассмотрено как фактор, повышающий летальность ($p = 0,003$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования данные указывают на преобладание в этиологической структуре нозокомиальных инфекций грамотрицательной флоры (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) с высоким профилем резистентности в первую очередь к карбапенемам, что повышает риски неблагоприятного исхода для пациента. Вместе с тем внедрение в стационар программы СКАТ позволяет частично снизить ИЛУ у патогенов группы ESKAPE, а также снизить количество нерациональных назначений антибактериальных препаратов, что свидетельствует о пользе внедрения подобных программ в многопрофильные стационары, в том числе и в стационары, перепрофилированные для лечения пациентов с COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. В ходе ретроспективного анализа этиологии нозокомиальных инфекций было изучено 1425 патогенов, полученных от 593 пациентов. В структуре возбудителей наиболее часто встречались представители грамотрицательной флоры - *K. pneumoniae* (31,3%), *A. baumannii* (20,7%) и *P. aeruginosa* (9,3%). Наиболее часто выделяемым грамположительным организмом являлся *E. faecium* (8,4%). Для всех ведущих грамотрицательных патогенов зафиксированы высокие уровни резистентности к карбапенемам (для *K. pneumoniae* с 47% до 86%, для *A. baumannii* – с 62,5% до 100%, для *P. aeruginosa* – с 71% до 89,5%). Уровни резистентности к полимиксину В для ведущих грамотрицательных патогенов остаются на минимальных значениях (максимум 7% выявленных резистентных штаммов за квартал для *K. pneumoniae*, 5% за квартал для *A. baumannii*, ни одного резистентного штамма *P. aeruginosa*).

2. В период пандемии COVID-19 выявлено существенное увеличение потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении ключевых грамотрицательных патогенов. Максимальные значения зафиксированы в 3-м и 4-м кварталах 2020г с формированием абсолютного максимума в 4-м квартале 2020г. – 129,9 DDD/100 к/д для представителей семейства *Enterobacteriaceae*, 118,9 DDD/100 к/д для *A. baumannii* и 116,3 DDD/100 к/д для *P. aeruginosa*.

3. Внедрение программы СКАТ способствовало снижению ИЛЮ для *K. pneumoniae* - с 0,81 до 0,66 ($p < 0,05$), *S. aureus* - с 0,43 до 0,17 ($p < 0,05$) и *E. faecium* – с 0,54 до 0,38 ($p < 0,05$).

4. У пациентов с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 выявлено крайне высокое (53,6%) количество нерациональных назначений АБП, что сопровождается более высоким уровнем летальности (терапия была рациональна в 68,6% случаев у выживших пациентов и только в 33,3% – у пациентов с летальным исходом ($p < 0,001$)). Различия в выживаемости между пациентами, получавшими рациональную и нерациональную антибактериальную терапию также

подтверждены кривыми выживаемости по методу Каплана-Мейера. Коэффициент выживаемости в группе пациентов с рациональной терапией значительно превосходит таковой у пациентов с нерациональной терапией – 0,15 vs. 0,032 за 30-дневный период наблюдения ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Схемы эмпирической антибактериальной терапии с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза, приведенные в программе СКАТ, могут быть рекомендованы к использованию при разработке программ рационального использования антибиотиков на уровне стационара исключительно с учетом данных о локальной резистентности, полученных на основании результатов микробиологического мониторинга возбудителей.

2. С учетом результатов проведенного микробиологического мониторинга, ключевыми патогенами, требующими оптимизации стратегии повышения эффективности антибактериальной терапии и снижения уровня резистентности, являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*.

3. Реализация программы СКАТ способствует снижению ИЛУ для части ключевых патогенов группы ESKAPE, и может быть рекомендована к внедрению в стационары с целью своевременной актуализации больничного формуляра в целях повышения эффективности терапии нозокомиальных инфекций.

4. Внедрение программы СКАТ целесообразно в стационарах, перепрофилированных под лечение COVID-19 с учетом высокого выявленного уровня использования нерациональной терапии у пациентов ОРИТ с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19.

5. По результатам оценки динамики ИЛУ ключевых патогенов для ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» функционирование программы СКАТ позволило определить следующие дальнейшие необходимые направления оптимизации использования АБТ: а) снижение доли потребления фторхинолонов, резистентность к которым была определена на максимально высоком уровне; б) повышение частоты потребления карбапенемов, аминогликозидов, тигециклина и полимиксина В.

6. С целью получения актуальной информации о локальном уровне антибиотикорезистентности необходимо проводить регулярный (ежегодный) микробиологический мониторинг и при выявлении существенных отличий от

предыдущего периода корректировать используемые в стационаре схемы эмпирической антибиотикотерапии. Принципы выполнения мониторинга должны определяться нормативной документацией медицинского учреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. – Text : electronic // World health Organization (WHO) : official cite. – 2014. – 30 April. – URL: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en> (date of treatment: 08.06.2023).
2. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире / И. Р. Курмагамбетов, С. С. Сарсенбаева, Ш. Х. Рамазанова, Н. К. Есимова. – Текст : электронный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9(1). – С. 54-59. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24107008> (дата обращения: 08.06.2024).
3. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis / E. Tacconelli, E. Carrara, A. Savoldi, [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. – Text : unmediated // Lancet Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 318-327.
4. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units / J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall, [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2009.1754. – Text : unmediated // JAMA. The Journal of the American Medical Association. – 2009. – Vol. 302, № 21. – P. 2323-2329.
5. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017 / J. L. Vincent, Y. Sakr, M. Singer, [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2020.2717. – Text : unmediated // JAMA. The Journal of the American Medical Association. – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1478-1487.
6. Brusselaers, N. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit / N. Brusselaers, D. Vogelaers, S. Blot. – DOI: 10.1186/2110-5820-1-47. – Text : unmediated // Annals of Intensive Care. – 2011. – № 1. – P. 47.
7. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / H. W. Boucher, G. H. Talbot, J. S. Bradley, [et al.]. – DOI:

10.1086/595011. – Text : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 48, № 1. – P. 1-12.

8. Founou, R. C. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis / R. C Founou, L. L. Founou, S. Y. Essack. – DOI: 10.1371/journal.pone.0189621. – Text : unmediated // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. 0189621.

9. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах : результаты проекта Global-PPS 2017 / С. А. Рачина, Ю. А. Белькова, Р. С. Козлов [и др.]. – DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100032. – Текст : непосредственный // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2019. – № 64(5-6). – С. 54-63.

10. Hand, K. Antibiotic stewardship / K. Hand. – DOI: 10.7861/clinmedicine.13-5-499. – Text : unmediated // *Clinical Medicine*. – 2013. – № 13(5). – P. 499-503.

11. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England / E. Castro-Sánchez, L. S. Moore, F. Husson, A. H. Holmes. – DOI: 10.1186/s12879-016-1810-x. – Text : unmediated // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 465.

12. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis / E. C. Schuts, M. E. J. L. Hulscher, J. W. Mouton, [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7. – Text : unmediated // *Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 7. – P. 847-856.

13. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs - a systematic review / J. W. Dik, P. Vemer, A. W. Friedrich. – DOI: 10.3389/fmicb.2015.00317. – Text : electronic // *Frontiers in Microbiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 317. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2015.00317/full> (date of treatment: 08.06.2024).

14. Time for action-Improving the design and reporting of behaviour change interventions for antimicrobial stewardship in hospitals: Early findings from a systematic review / P. Davey, C. Peden, E. Charani, [et al.]. – DOI:

10.1016/j.ijantimicag.2014.11.014. – Text : unmediated // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 203-212.

15. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review / D. Nathwani, D. Varghese, J. Stephens, [et al.]. – DOI: 10.1186/s13756-019-0471-0. – Text : unmediated // Antimicrob Resist Infect Control. – 2019. – № 8. – P. 35.

16. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / под редакцией С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – Москва : Перо. – 2018. – 156 с. – Текст : непосредственный.

17. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В. Г. Гусаров, Е. Е. Нестерова, И. В. Оприщенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 100-103.

18. Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В. Г. Гусаров, Е. Е. Нестерова, Н. Н. Лашенкова и др. – Текст : непосредственный // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 5. – С. 11-18.

19. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / В. А. Руднов, Г. Б. Колотова, В. А. Багин [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 132-140.

20. Реализация программы Стратегии и контроля антимикробной терапии в Российском научном центре хирургии им. академика Б. В. Петровского / М. А. Чукина, Н. В. Вистовская, М. В. Лукина, М. В. Журавлева. – DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-44-50. – Текст : непосредственный // Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 9-10. – С. 44-50.

21. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. – Text : unmediated // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
22. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. – Text : unmediated // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
23. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis / J. Li, J. Wang, Y. Yang, [et al.]. – DOI: 10.1186/s13756-020-00819-1. – Text : unmediated // Antimicrobial Resistance and Infection Control. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 153.
24. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / W. Alhazzani, M. H. Møller, Y. M Arabi, [et al.]. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363. – Text : electronic // Crit Care Med. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 440-469. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5> (date of treatment: 08.06.2024).
25. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T. M. Rawson, L. S. P. Moore, N. Zhu, [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/ciaa530. – Text : unmediated // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, № 9. – P. 2459-2468.
26. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. – Text : unmediated // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1622-1629.
27. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. – Text : electronic // Centers for Disease Control and Prevention : site. – URL: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705/cdc_20705_DS1.pdf (date of treatment: 08.06.2024).

28. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations : The Review on Antimicrobial Resistance. – London, 2014. – 20 p. – URL: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (date of treatment: 08.06.2024). – Text : electronic.
29. Tuberculosis Factsheet. – Text : electronic // World health Organization (WHO) : official cite. – 2014. – 7 November. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (date of treatment: 08.06.2024).
30. Antibiotic resistance – the need for global solutions / R. Laxminarayan, A. Duse, C. Wattal, [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9. – Text : unmediated // The Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol.13, № 12. – P. 1057-1098.
31. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x // Clinical Microbiology and Infection. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268-281.
32. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review / M. S. Mulani, E. E. Kamble, S. N. Kumkar, [et al.]. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.00539. – Text : electronic // Frontiers in microbiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 539. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00539/full> (date of treatment: 08.06.2024).
33. Smith, R. The true cost of antimicrobial resistance / R. Smith, J. Coast. – DOI: 10.1136/bmj.f1493. – Text : unmediated // BMJ. British medical journal. – 2013. – № 346. – P. 1493.
34. The bacterial challenge : time to react : ECDC/EMEA Joint Technical Report. – Stockholm, 2009. – 42 p. – URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (date of treatment: 08.06.2024). – Text : electronic.

35. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. – London, 2016. – 82 p. – URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (date of treatment: 08.06.2024). – Text : electronic.
36. Wright, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification / G. D. Wright. – DOI: 10.1016/j.addr.2005.04.002. – Text : unmediated // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2005. – Vol. 57, № 10. – P. 1451-1470.
37. Li, X. Z. Efflux-mediated drug resistance in bacteria / X. Z. Li, H. Nikaido. – DOI: 10.2165/00003495-200464020-00004. – Text : unmediated // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64, № 2. – P. 159-204.
38. Wilson, D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance / D. N. Wilson. – DOI: 10.1038/nrmicro3155. – Text : unmediated // *Nature Reviews Microbiology*. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 35-48.
39. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria / A. Giedraitienė, A. Vitkauskienė, R. Naginienė, A. Pavilonis. – Text : unmediated // *Medicina (Kaunas)*. – 2011. – Vol. 47, № 3. – P. 137-146.
40. Pucci, M. J. Direct quantitation of the numbers of individual penicillin-binding proteins per cell in *Staphylococcus aureus* / M. J. Pucci, T. J. Dougherty. – DOI: 10.1128/JB.184.2.588-591.2002. – Text : unmediated // *Journal of Bacteriology*. 2002. – Vol. 184, № 2. – P. 588-591.
41. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / N. Høiby, T. Bjarnsholt, M. Givskov, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011. – Text : unmediated // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 322-332.
42. Džidić, S. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects / S. Džidić, J. Šušković, B. Kos. – Text : unmediated // *Food Technology and Biotechnology*. – 2008. – Vol. 46, № 1. – P. 11-21.
43. Zhao, W. H. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria / W. H. Zhao, Z. Q. Hu. – DOI: 10.3109/1040841X.2012.691460. – Text : unmediated // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 79-101.

44. Bonnet, R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes / R. Bonnet. – DOI: 10.1128/AAC.48.1.1-14.2004. – Text : unmediated // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 1-14.
45. Babic, M. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases / M. Babic, A. M. Hujer, R. A. Bonomo. – DOI: 10.1016/j.drug.2006.05.005. – Text : unmediated // *Drug Resistance Updates*. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 142-156.
46. Rice, L. B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens / DOI: 10.1086/655995. – Text : unmediated // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2010. – Suppl 1. – P. 7-10.
47. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India / D. Yong, M. A. Toleman, C. G Giske, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.00774-09. – Text : unmediated // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 12. – P. 5046-5054.
48. Jacoby, G. A. AmpC beta-lactamases / G. A. Jacoby. – DOI: 10.1128/CMR.00036-08. – Text : unmediated // *Clinical microbiology reviews*. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 161-182.
49. Thomson, J. M. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril! / J. M. Thomson, R. A. Bonomo. – DOI: 10.1016/j.mib.2005.08.014. – Text : unmediated // *Current Opinion in Microbiology*. – 2005. – Vol. 8, № 5. – P. 518-524.
50. Limansky, A. S. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance / A. S. Limansky, M. A. Mussi, A. M. Viale. – DOI: 10.1128/JCM.40.12.4776-4778.2002. – Text : unmediated // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 4776-4778.
51. Nikaido, H. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria / H. Nikaido, J. M. Pagès. – DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00290.x. – Text : unmediated // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 340-363.

52. Activity of the carbapenem panipenem and role of the OprD (D2) protein in its diffusion through the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane / T. Fukuoka, S. Ohya, T. Narita, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.37.2.322. – Text : unmediated // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37, № 2. – P. 322-327.

53. Efflux pump regulatory genes mutations in multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa* isolated from wound infections in Isfahan hospitals / H. Vaez, J. Faghri, B. N. Isfahani, [et al.]. – Text : electronic // *Advanced Biomedical Research.* – 2014. – № 3: – P. 117. – URL: https://advbiores.mui.ac.ir/article_30631_e86cedb64fea4e18ffc183c90dde7089.pdf (date of treatment: 08.06.2024).

54. Virulence factors of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* blood culture isolates / H. A. Elsner, I. Sobottka, D. Mack, [et al.]. – DOI: 10.1007/s100960050007. – Text : unmediated // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2000. – Vol. 19, № 1. – P. 39-42.

55. Nilsson, O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals – occurrence and importance / O. Nilsson. – DOI: 10.3402/iee.v2i0.16959. – Text : electronic // *Infection Ecology & Epidemiology.* – 2012. – 28 March. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3402/iee.v2i0.16959?needAccess=true> (date of treatment: 08.06.2024).

56. Persistence of animal and human glycopeptide-resistant enterococci on two Norwegian poultry farms formerly exposed to avoparcin is associated with a widespread plasmid-mediated van A element within a polyclonal *enterococcus faecium* population / P. J. Johnsen, J. I. Østerhus, H. Sletvold, [et al.]. – DOI: 10.1128/AEM.71.1.159-168.2005. – Text : unmediated // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2005. – Vol. 71, № 1. – P. 159-168.

57. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014 / L. Weiner, A. Webb, B. Limbago, [et al.]. – DOI: 10.1017/ice.2016.174. – Text : unmediated // *Infection Control & Hospital Epidemiology.* – 2008. – Vol. 37, № 11. – P. 1288-1301.

58. Australian Group on Antimicrobial Resistance Australian Enterococcal Sepsis Outcome Programme Annual Report / G.W. Coombs, D.A. Daley, Y. Thin Lee, [et al.]. – Text : unmediated // Communicable Diseases Intelligence. – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 244-254.
59. Hartman, B. J. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* / B. J. Hartman, A. Tomasz. – DOI: 10.1128/jb.158.2.513-516.1984. – Text : unmediated // Journal of Bacteriology. – 1984. – Vol. 158, № 2. – P. 513-516.
60. Simonsen, G. S. Antimicrobial resistance surveillance in Europe and beyond / G. S. Simonsen. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.42.1800560. – Text : unmediated // Euro surveillance. – 2018. – Vol. 23, № 42. – P. 1800560.
61. *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance in Switzerland: Regional Differences and Trends from 2004 to 2014 / F. Olearo, W. C. Albrich, N. Vernaz, [et al.]. – DOI: 10.4414/smw.2016.14339. – Text : electronic // Swiss medical weekly. – 2016. – Vol. 15. – P. 146. – URL: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2220/3320> (date of treatment: 08.06.2024).
62. Antimicrobial Susceptibility Trends among *Staphylococcus aureus* Isolates from U.S. Hospitals: Results from 7 Years of the Ceftaroline (AWARE) Surveillance Program, 2010 to 2016 / H. S. Sader, R. E. Mendes, J. M. Streit, R. K. Flamm. – DOI: 10.1128/AAC.01043-17. – Text : electronic // Antimicrob Agents Chemother. – 2017. – 19 June. – URL: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.01043> (date of treatment: 08.06.2024).
63. Antibiotic resistance trends of ESKAPE pathogens in Kwazulu-Natal, South Africa: A five-year retrospective analysis / Y. Ramsamy, S. Y. Essack, B. Sartorius, [et al.]. – DOI: 10.4102/ajlm.v7i2.887. – Text : unmediated // African Journal of Laboratory Medicine. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 887.
64. Twenty-Year Trends in Antimicrobial Susceptibilities Among *Staphylococcus aureus* From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program / D. J. Diekema, M. A. Pfaller D. Shortridge, [et. al.]. – DOI: 10.1093/ofid/ofy270. – Text : unmediated // Open forum Infectious Diseases – 2019. – Vol. 6, Supl. 1. – P. 47-53.

65. Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008-2014 / S. Gandra, N. Mojica, E. Y. Klein, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijid.2016.08.002. – Text : unmediated // International Journal of Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 50. – P. 75-82.
66. Tian, L. Antimicrobial resistance trends in bloodstream infections at a large teaching hospital in China: a 20-year surveillance study (1998-2017) / L. Tian, Z. Zhang, Z. Sun. – DOI: 10.1186/s13756-019-0545-z. – Text : unmediated // Antimicrobial Resistance And Infection Control. – 2019. – № 8. – P. 86.
67. Martin, R. M. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* / R. M. Martin, M. A. Bachman. – DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004. – Text : electronic // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2018. – Vol. 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00004/full> (date of treatment: 08.06.2024).
68. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections / S. S. Magill, J. R. Edwards, W. Bamberg, [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa1306801. – Text : unmediated // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 370, № 13. – P. 1198-1208.
69. Shon, A. S. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed / A. S. Shon, R. P. Bajwa, T. A. Russo. – DOI: 10.4161/viru.22718. – Text : unmediated // Virulence. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 107-118.
70. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae / European Centre for Disease Prevention and Control. – 2-ed. – Stockholm; 2019. – 17 p. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf> (date of treatment: 08.06.2024). – Text : electronic.
71. Potential Trajectory of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, an Emerging Threat to Health-Care Facilities, and the Impact of the Centers for Disease Control and Prevention Toolkit / B. Y. Lee, S. M. Bartsch, K. F. Wong, [et. al.]. – DOI:

10.1093/aje/kwv299. – Text : unmediated // American Journal of Epidemiology. – 2016. – Vol. 183, № 5. – P. 471-479.

72. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 / F. P. Hu, Y. Guo, D. M. Zhu, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.001. – Text : unmediated // Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Suppl. 1. – P. 9-14.

73. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. – Text : electronic // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) : site. – 2009. – 20 March. – URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm> (date of treatment: 08.06.2024).

74. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States / S. Navon-Venezia, A. Leavitt, M. J. Schwaber, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.00987-08. – Text : unmediated // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 818-820.

75. Nordmann, P. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria / P. Nordmann, G. Cuzon, T. Naas. – DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70054-4. – Text : unmediated // Lancet Infect Dis. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 228-236.

76. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. – Text : electronic // European Centre for Disease Prevention and Control : official site. – 2019. – 18 November. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> (date of treatment: 08.06.2024).

77. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008 / E. Meyer, F. Schwab, B. Schroeren-Boersch, P. Gastmeier. – DOI: 10.1186/cc9062. – Text : unmediated // Critical Care. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 113.

78. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / L. S. Tzouveleki, A. Markogiannakis, E. Piperaki, [et al.]. – DOI: 10.1111/1469-

0691.12697. – Text : unmediated // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № 9. – P. 862-872.

79. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study / Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1. – Text : unmediated // *Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 7. – P. 726-734.

80. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014 / M. Monaco, T. Giani, M. Raffone, [et al.]. – DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20939. – Text : unmediated // *Euro Surveill*. – 2014. – Vol. 19, № 42. – P. 20939.

81. Emergence of pan-resistance in KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Crete, Greece: a close call / E. Bathoorn, C. Tsioutis, J. M. da Silva Voorham, [et al.]. – DOI: 10.1093/jac/dkv467. – Text : unmediated // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 1207-1212.

82. Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Rapid risk assessment. – Text : electronic // European Centre for Disease Prevention and Control : official site. – 2016. – 13 June. – 14 p. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/enterobacteriac> (date of treatment: 08.06.2024).

83. Emergence of a pandrug-resistant VIM-1-producing *Providencia stuartii* clonal strain causing an outbreak in a Greek intensive care unit / E. Douka, E. Perivolioti, E. Kraniotaki, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.030. – Text : unmediated // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 533-536.

84. Stepwise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae* / H. M. Zowawi, B. M. Forde, M. Alfaresi, [et al.]. – DOI: 10.1038/srep15082. – Text : electronic // *Scientific Reports*. – 2015. – № 5. – P. 15082. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep15082.pdf> (date of treatment: 08.06.2024).

85. Peleg, A.Y. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen / A.Y. Peleg, H. Seifert, D.L. Paterson. – DOI: 10.1128/CMR.00058-07. – Text : unmediated // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 538-582.
86. Guo, H. Surveillance for and susceptibility of *Acinetobacter baumannii* in a large hospital and burn center in Shanghai, China, 2007-2013 / H. Guo, J. Qin, J. Xiang. – DOI: 10.1016/j.ajic.2016.06.014. – Text : unmediated // *American Journal of Infection Control*. – 2016. – Vol. 44, № 12. –P. 1718-1719.
87. Suwantararat, N. Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Southeast Asia / N. Suwantararat, K. C. Carroll. – DOI: 10.1186/s13756-016-0115-6. – Text : unmediated // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. – 2016. – № 5. – P. 15.
88. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007 / A. I. Hidron, J. R. Edwards, J. Patel, [et al.]. – DOI: 10.1086/591861. – Text : unmediated // *Infection control and Hospital Epidemiology*. – 2008. – Vol. 29, № 11. – P. 996-1011.
89. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. – Text : unmediated // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268-281.
90. Fishbain, J. Treatment of *Acinetobacter* infections / J. Fishbain, A. Y. Peleg. – DOI: 10.1086/653120. – Text : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 79-84.
91. Doi, Y. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options / Y. Doi, G. L. Murray, A. Y. Peleg. – DOI: 10.1055/s-0034-1398388. – Text : unmediated // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 85-98.

92. Gao, L. Trends in Drug Resistance of *Acinetobacter baumannii* over a 10-year Period: Nationwide Data from the China Surveillance of Antimicrobial Resistance Program / L. Gao, Y. Lyu, Y. Li. – DOI :10.4103/0366-6999.201601. – Text : unmediated // *Chinese Medical Journal*. – 2017. – Vol. 130, № 6. – P. 659-664.
93. Reynolds, D. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update / D. Reynolds, M. Kollef. – DOI: 10.1007/s40265-021-01635-6. – Text : unmediated // *Drugs*. – 2021. – Vol. 81, № 18. – P. 2117-2131.
94. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source / S. Fujitani, H. Y. Sun, V. L. Yu, J. A. Weingarten. – DOI: 10.1378/chest.10-0166. – Text : unmediated // *Chest*. – 2011. – Vol. 139, № 4. – P. 909-919.
95. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms / J. L. Trouillet, A. Vuagnat, A. Combes, [et al.]. – DOI: 10.1086/339488. – Text : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 34, № 8. – P. 1047-1054.
96. *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of pneumonia classification / S. T. Micek, M. H. Kollef, A. Torres, [et al.]. – DOI: 10.1017/ice.2015.167. – Text : unmediated // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2015. – Vol. 36, № 10. – P. 1190-1197.
97. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome / C. I. Kang, S. H. Kim, W. B. Park, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.49.2.760-766.2005. – Text : unmediated // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49, № 2. – P. 760-766.
98. Results from a 13-Year Prospective Cohort Study Show Increased Mortality Associated with Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Compared to Other Bacteria / J. T. Thaden, L. P. Park, S. A. Maskarinec, [et al.] DOI: 10.1128/AAC.02671-16. – Text : unmediated // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, № 6. – P. 02671-16.

99. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections / C. Peña, G. Cabot, S. Gómez-Zorrilla, [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/ciu866. – Text : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 539-548.

100. Antimicrobial susceptibility of 2906 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals over a period of 8 years: Results of the Canadian Ward surveillance study (CANWARD), 2008-2015 / A. Walkty, P. Lagace-Wiens, H. Adam, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.003. – Text : unmediated // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2017. – Vol. 87, № 1. – P. 60-63.

101. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ / С. В. Яковлев, М. П. Суворова, В. Б. Белобородов [и др.]. – Текст : непосредственный // *Антибиотики и Химиотерапия*. 2016. – Т. 61, № 5-6. – P. 32-42.

102. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016 / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.]. – Текст : непосредственный // *Клиническая микробиология и антибиотикотерапия*. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 147-159.

103. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.]. – Текст : непосредственный // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 254-265.

104. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2013-2014 гг. / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.]. – Текст :

непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 49-56.

105. Распространённость и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова, О. В. Шевченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 132-152.

106. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» / М. В. Эйдельштейн, Е. А. Шек, М. В. Сухорукова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 160-170.

107. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» / Е. А. Шек, М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 171-180.

108. Strateva, T. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance / T. Strateva, D. Yordanov. – DOI: 10.1099/jmm.0.009142-0. – Text : unmediated // Journal of Medical Microbiology. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 1133-1148.

109. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections / M. Bassetti, A. Vena, A. Croxatto, [et al.]. – DOI: 10.7573/dic.212527. – Text : unmediated // Drugs Context. – 2018. – № 7. – P. 212527.

110. Karaiskos, I. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches / I. Karaiskos, H. Giamarellou. – DOI: 10.1517/14656566.2014.914172. – Text : unmediated // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 1351-1370.

111. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового

эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М. В. Эйдельштейн, М. В. Сухорукова, Е. Ю. Склеенова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37-41.

112. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов / Е. Ю. Склеенова, И. С. Азизов, Е. А. Шеек [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 164-171.

113. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones / A. Oliver, X. Mulet, C. López-Causapé, C. Juan. – DOI: 10.1016/J.DRUP.2015.08.002. – Text : unmediated // Drug Resistance Updates. – 2015. – № 21-22. – С. 41-59.

114. Antunes, L. C. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen / L. C. Antunes, P. Visca, K. J. Towner. – DOI: 10.1111/2049-632X.12125. – Text : unmediated // Pathogens and disease. – 2014. – Vol. 71, № 3. – P. 292-301.

115. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2017. – Vol. 19, № 1. – С. 42-48.

116. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / А. В. Романов, А. В. Дехнич, М. В. Сухорукова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 57-62.

117. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования / А. В. Дехнич, И. А. Эйдельштейн, А. Д. Нарезкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 325-336.

118. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования / А. В. Дехнич, А. А. Никулин, Е. Л. Рябкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 333-344.

119. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 280-286.

120. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В. А. Руднов, Д. В. Бельский, А. В. Дехнич [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294-303.

121. Van Boeckel, T. P. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data / T. P. Van Boeckel. – Text : unmediated // Lancet Infectious Diseases. – 2014. – № 14. – С. 742-750.

122. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance / A. H Holmes, L. S. P. Moore, A. Sundsfjord, [et al.]. – Text : unmediated // Lancet. – 2016. – № 387(10014). – P. 176-187.

123. Prestinaci, F. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon / F. Prestinaci, P. Pezzotti, A. Pantosti. – DOI: 10.1179/2047773215Y.0000000030. – Text : unmediated // Pathogens and Global Health. – 2015. – Vol. 109, № 7. – P. 309-318.

124. Relations entre la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques [Association between bacterial resistance and antimicrobial consumption] / C. Chaouch, A. Hassairi, M. Riba, N. Boujaafar. – DOI: 10.1684/abc.2014.0981. – Text : unmediated // Annales de Biologie Clinique. – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 555-560.

125. Emergence of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates at the department of clinical hematology / M. Zemkova, J. Kotlarova, V. Merka, [et al.] . – Text : unmediated // *The New Microbiologica*. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 423-430.

126. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / A. F. Voor In 't Holt, J. A. Severin, E. M. Lesaffre, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.01758-13. – Text : unmediated // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 2626-2637.

127. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? / C. Plüss-Suard, A. Pannatier, A. Kronenberg, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.01348-12. – Text : unmediated // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1709-1713.

128. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program To Enhance Antimicrobial Stewardship / T. H. Dellit, R. C. Owens, J. E. McGowan, [et al.]. – Text : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 159-177.

129. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America / T. F. Barlam, S. E. Cosgrove, L. M. Abbo, [et al.]. – Text : unmediated // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 62, № 10. – P. 51-77.

130. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients / P. Davey, C. A. Marwick, C. L. Scott, [et al.]. – Text : electronic // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – № 2. – URL: <https://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2017/02/Interventions-to-improve-antibiotic-prescribing-practices-for-hospital-inpatients-FINAL.pdf> (date of treatment: 08.06.2024).

131. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs / S. Karanika, S. Paudel, C. Grigoras, [et al.]. – DOI: 10.1128/AAC.00825-16. – Text : unmediated // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2016. – Vol. 60, № 8. – P. 4840-4852.

132. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship / T. Cai, P. Verze, A. Brugnolli, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.010. – Text : unmediated // European Urology. – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 276-283.

133. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis / D. Baur, B. P. Gladstone, F. Burkert, [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0. – Text : unmediated // Lancet Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17, № 9. – P. 990-1001.

134. CPC-059 First Global Antimicrobial Stewardship Survey – Interim Analysis of Non-UK / P. Howard, C. Pulcini, D. Nathwani. – DOI: 10.1136/ejhpharm-2013. – Text : unmediated // European Journal of Hospital Pharmacy. – 2013. – № 20. – P. 186-186.

135. Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010-2016: a retrospective observational study / H. Wang, H. Wang, X. Yu, [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026072. – Text : unmediated // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, № 8. – P. 026072.

136. Impact of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilization and the prevalence of MDR Pseudomonas aeruginosa in an acute care hospital in Qatar / M. A. Sid Ahmed, H. Abdel Hadi, S. Abu Jarir, [et al.]. – DOI: 10.1093/jacamr/dlaa050. – Text : unmediated // JAC Antimicrob Resist. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. 050.

137. New Antimicrobial Stewardship Standard. – Text : electronic // Joint Commission Perspectives. – 2016. – Vol. 36, Iss. 7. – URL: https://www.jointcommission.org/-/media/enterprise/tjc/imported-resource-assets/documents/new_antimicrobial_stewardship_standardpdf.pdf (date of treatment: 08.06.2024).

138. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации : распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р [в ред. от

11.09.2021] // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2017. – № 41. – Ст. 5990.

139. Яковлев, С. В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России : Российские национальные рекомендации / С. В. Яковлев, В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – Москва : БОР-ГЕС. – 2012. – 92 с. – Текст : непосредственный.

140. Laxminarayan, R. Communicating trends in resistance using a drug resistance index / R. Laxminarayan, K. P. Klugman. – DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000135. – Text : unmediated // BMJ Open. – 2011. – № 1(2). – P. 000135.

141. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index / E. Klein, Y. Tseng, K. K., S. Pant, R. Laxminarayan. – DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001315. – Text : unmediated // BMJ Glob Health. – 2019. – P. 4, № 2: – P. 001315.

142. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic / B. A. Martinez-Guerra, M. F. Gonzalez-Lara, N. A. de-Leon-Cividanes, [et al.]. – DOI: 10.3390/antibiotics10020182. – Text : unmediated // Antibiotics (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 182.

143. Antibiotic Use and Bacterial Infection among Inpatients in the First Wave of COVID-19: a Retrospective Cohort Study of 64,691 Patients / J. D. Baghdadi, K. C. Coffey, T. Adediran [et al.]. – DOI :10.1128/AAC.01341-21. – Text : unmediated // Antimicrob Agents Chemother. – 2021. – Vol. 65, № 11. – P. 0134121.

144. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America / B. Spellberg, R. Gidos, D. Gilbert, [et al.]. – DOI: 10.1086/524891. – Text : unmediated // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 155-164.

145. Ventola, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats / C. L. Ventola. – Text : unmediated // P&T. Journal for Formulary Management. – 2015. – Vol. 40, № 4. – P. 277-283.

146. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired

resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. – Text : unmediated // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268-281.

147. Hospital-acquired infections in critically ill Patients with COVID-19 / G. Grasselli, V. Scaravilli, D. Mangioni, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.chest.2021.04.002. – Text : unmediated // *Chest*. – 2021. – Vol. 160, № 2. – P. 454-465.

148. Multidrug-resistant infections and outcome of critically ill patients with Coronavirus disease 2019: a single center experience / A. Karruli, F. Boccia, M. Gagliardi, [et al.]. – DOI: 10.1089/mdr.2020.0489. – Text : unmediated // *Microbial Drug Resistance*. – 2021. – Vol. 27, № 9. – P. 1167-1175.

149. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: a comparison of clinical microbial culture findings / R. Cultrera, A. Barozzi, M. Libanore, [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph18084358. – Text : unmediated // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 4358.

150. The acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to COVID-19 intensive care units: a monocentric retrospective case control study / E. G. Bogossian, F. S. Taccone, A. Izzi, [et al.]. – DOI: 10.3390/microorganisms8111821. – Text : unmediated // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8, № 11. – P. 1821.

151. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19 / D. R. Giacobbe, D. Battaglini, L. Ball, [et al.]. – DOI: 10.1111/eci.13319. – Text : unmediated // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 50, № 10. – P. 13319.

152. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City / P. Goyal, J. J. Choi, L. C. Pinheiro, [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMc2010419. – Text : unmediated // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – 382, № 24. – P. 2372-2374.

153. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017 / J. L. Vincent, Y. Sakr, M. Singer, [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2020.2717. – Text : unmediated // *JAMA. Journal of the American Medical Association*. – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1478-87.

154. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 / Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, [et al.]. – DOI: 10.1186/s13054-021-03460-5. – Text : unmediated // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 25.

155. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome / T. Bardi, V. Pintado, M. Gomez-Rojo, [et al.]. – DOI: 10.1007/s10096-020-04142-w. – Text : unmediated // *European Journal of Clinical Microbiology*. – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 495-502.

156. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19 / A. Baiou, A. A. Elbuzidi, D. Bakdach, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jhin.2021.01.027. – Text : unmediated // *The Journal of Hospital Infection*. – 2021. – Vol. 110. – P. 165-171.

157. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021) / R. M. Kariyawasam, D. A. Julien, D. C. Jelinski, [et al.]. – DOI: 10.1186/s13756-022-01085-z. – Text : unmediated // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 45.

158. Bahçe, Y. G. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions / Y. G. Bahçe, Ö. Acer, O. Özüdođru. – DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105409. – Text : unmediated // *Microbial Pathogenesis*. – 2022. – Vol. 164. – P. 105409.

159. Increased Risk of Acquisition of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales (NDM-CRE) among a Cohort of COVID-19 Patients in a Teaching Hospital in Tuscany, Italy / A. D. Porretta, A. Baggiani, G. Arzilli, [et al.]. – DOI: 10.3390/pathogens9080635. – Text : unmediated // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 635.

160. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study / R. Pascale, L. Bussini, P. Gaibani, [et al.]. – DOI: 10.1017/ice.2021.144. – Text : unmediated // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2022. – Vol. 43, № 4. – P. 461-466.

161. Horan, T. C. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T. C. Horan, M. Andrus, M. A. Dudeck. – DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002. – Text : unmediated // American Journal of Infection Control. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 309-332.

162. Manual of clinical microbiology. – 11th ed. / M. L. Landry, J. H. Jorgensen, K. C. Carroll, [et al.]. – Washington : ASM Press, 2015. – 2892 p. – Text : unmediated.

163. Clinical Microbiology Procedures Handbook. – 4th ed. / ed. A. L. Leber. – Washington : ASM Press, 2016. – 2954 p. – Text : unmediated.

164. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам Клинические рекомендации. – Текст : электронный / Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Москва, 2018. – 206 с. – URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> (дата обращения 08.06.2024).

165. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. – Text : electronic // Eucast.org : site. – 2017. – URL: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf (date of treatment: 08.06.2024).

166. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods / K. Van der Zwaluw, A. de Haan, G. N. Pluister, [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0123690. – Text : unmediated // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 0123690.

167. ATC/DDD Index 2024 // Norwegian Institute of Public Health WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology : site. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 04.05.2023).

168. ATC/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л. Е. Зиганшина, Д. Р. Магсумова,

А. А. Курылев [и др.] – Текст : непосредственный // Качественная Клиническая Практика. – 2004. – № 1. – С. 28-33.

169. Hartzema, A. G. Introduction to pharmacoepidemiology / A. G. Hartzema, M. S. Porta, H. H. Tilson. – DOI: 10.1177/106002808702100915. – Text : unmediated // Drug Intelligence & Clinical Pharmacy. – 1987. – Vol. 21, № 9. – P. 739-740.

170. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные Методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020) . – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – 2020. – 26 октября. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 08.06.2024).

171. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ / К. И. Карноух, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших [и др.]. – DOI: 10.15690/vgramn1552. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 1. – С. 25-32.

172. Карноух, К. И. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара / К. И. Карноух, Н. Б. Лазарева. – DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 118-128.

173. Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии / К. И. Карноух, Е. В. Ших, Н. Б. Лазарева. – Текст : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 3. – С. 67-73.

174. Карноух, К. И. Оценка рациональности антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19: ретроспективный анализ / К. И. Карноух, Н. Б. Лазарева. – DOI: 10.30895/2312-7821-2022-278. – Текст : непосредственный // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 269-282.

175. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / А. Ю. Кузьменков, И. В. Трушин, А. А. Авраменко [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 84-90.

176. The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children / L. Rose, M. M. Coulter, S. Chan, [et al.]. – DOI: 10.1097/INF.0000000000000238. – Text : unmediated // The Pediatric infectious disease journal. – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 158-161.

177. Ryu, S. Temporal association between antibiotic use and resistance in *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital / S. Ryu, E. Y. Klein, B. C. Chun. – DOI: 10.1186/s13756-018-0373-6. – Text : unmediated // Antimicrobial Resistance And Infection Control. – 2018. – № 7. – P. 83.

178. Association between Consumption of Fluoroquinolones and Carbapenems and Their Resistance Rates in *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina / S. Boni, G. H. Marin, L. Campaña, [et al.]. - DOI: 10.1155/2022/3924212. – Text : unmediated // Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. – 2022. – 2022. – P. 3924212.

179. Correlation between levofloxacin consumption and the incidence of nosocomial infections due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* / H. Wu, Y. Liu, Y. C. Lin, [et al.]. – DOI:10.1016/j.jmii.2011.12.019. – Text : electronic // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2016. – Vol. 49, № 3. – P. 424-429. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118211002568> (date of treatment: 08.06.2024).

180. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология : приказ Минздрава России от 22 ноября 2010 г. № 1022н. – URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rf-ot-22112010-n-1022n/> (дата обращения: 08.06.2024). – Текст : электронный.

181. Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности

в отделениях реаниматологии и профильных отделениях / О. Э. Карпов, В. Г. Гусаров, Н. Н. Лашенкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, № 6. – P. 39-48.

182. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care-associated infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010 / C. C. Lai, C. C. Chu, A. Cheng, [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jmii.2013.10.008. – Text : unmediated // Journal of Microbiology, Immunology, and Infection. – 2015. – Vol. 48, № 4. – P. 431-436.

183. Antibiotic stewardship in the intensive care unit / C. E. Luyt, N. Bréchet, J. L. Trouillet, J. Chastre. – DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6. – Text : unmediated // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 480.

184. Dewi, R. S. Evaluation of Antibiotic Use Among Sepsis Patients in an Intensive Care Unit: A cross-sectional study at a referral hospital in Indonesia / R. S. Dewi, M. Radji, R. Andalusia. – DOI: 10.18295/squmj.2018.18.03.017. – Text : unmediated // Sultan Qaboos University Medical Journal. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 367-373.

185. Inappropriateness of Antibiotic Prescribing in Medical, Surgical and Intensive Care Units: Results of a Multicentre Observational Study / M. Macera, F. Calò, L. Onorato, [et al.]. – DOI: 10.3390/life11060475. – Text : unmediated // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 475.

186. Factors Associated with Mortality in Critically Ill Patients Diagnosed with Hospital Acquired Infections / M. L. Otero, R. C. Menezes, I. B. B. Ferreira, [et al.]. – DOI: 10.2147/IDR.S264276. – Text : electronic // Infection and Drug Resistance. – 2020. – № 13. – P. 2811-2817. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IDR.S264276> (date of treatment: 08.06.2024).

187. Gunasekaran, S. Healthcare-associated Infection in Intensive Care Units: Overall Analysis of Patient Criticality by Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Scoring and Pathogenic Characteristics / S. Gunasekaran, S. Mahadevaiah.

– DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23384. – Text : unmediated // Indian Journal Of Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 252-257.

188. Surveillance of device associated infections and mortality in a major intensive care unit in the Republic of Cyprus / S. Iordanou, N. Middleton, E. Papathanassoglou, V. Raftopoulos. – DOI: 10.1186/s12879-017-2704-2. – Text : unmediated // BMC Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 607.

189. The Incidence of Healthcare-Associated Infections, Their Clinical Forms, and Microbiological Agents in Intensive Care Units in Southern Poland in a Multicentre Study from 2016 to 2019 / E. Rafa, M. Z. Wałaszek, M. J. Wałaszek, [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph18052238. – Text : unmediated // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 2238.