

На правах рукописи



Карноух Константин Игоревич

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

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лазарева Наталья Борисовна

Официальные оппоненты:

Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии, заведующий кафедрой

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» сентября 2024 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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) (WHO, 2014).

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.* Именно эти патогены включены ВОЗ в список самых приоритетных бактерий, требующих разработки новых антибиотиков, вследствие их способности быстрее других патогенов развивать высокий уровень антибиотикорезистентности, что многократно снижает эффективность антибактериальной терапии (АБТ) вызываемых ими инфекций (Taccconelli E. et al., 2018).

Особенно актуальной является проблема антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Исходя из имеющихся данных, среднемировой уровень распространенности инфекционных осложнений у пациентов, госпитализированных в ОРИТ составляет около 50% (Vincent JL et al., 2009, 2020). При этом ключевую роль играют резистентные грамотрицательные бактерии, в первую очередь карбапенем-резистентные штаммы *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* (He S et al., 2020); (Wang F et al., 2023).

В настоящий момент ведущим направлением борьбы с растущей проблемой антибиотикорезистентности является рациональное назначение антибиотиков. Однако, по имеющимся данным до 50% всех назначений антибиотиков в стационарах могут быть расценены как необоснованные (Hand K. et al., 2013); (Рачина С. А. и соавт., 2019). Более того именно нерациональная АБТ рассматривается как одна из фундаментальных причин роста антибиотикорезистентности (Castro-Sanchez E. et al., 2016). Это делает крайне актуальными и востребованными вопросы проведения фармакоэпидемиологического анализа потребления АБП и непрерывного микробиологического мониторинга для повышения эффективности проводимой АБТ.

Основным способом решения проблемы нерационального использования антибиотиков является внедрение в стационары так называемых программ управления антибактериальной терапией («antimicrobial stewardship program»), включающих в себя мероприятия, направленные на повышенный контроль различных аспектов, связанных с назначением антибактериальных средств. Об их эффективности свидетельствуют результаты

многочисленных систематических обзоров и мета-анализов (Davey P. et al., 2014); (Dik JW et al., 2015); (Schuts EC et al., 2016); (Nathwani D. et al., 2019). Данная стратегия также реализуется в некоторых стационарах РФ в виде программы Стратегии контроля антимикробной терапии (программа СКАТ) (Яковлев С.В. и соавт., 2018). При этом стоит отметить, что публикации российских исследователей, изучавшие эффективность программы СКАТ, крайне ограничены. (Гусаров В. и соавт., 2015); (Руднов В. и соавт., 2018); (Чукина М. и соавт., 2019).

Нельзя не отметить проблему антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Согласно результатам ряда исследований, развитие нозокомиальной инфекции, частота которой у госпитализированных пациентов с COVID-19 может составлять до 15%, является серьёзным осложнением данного заболевания (Huang C. et al., 2020); (Zhou F. et al., 2020). По имеющимся данным, около 50% пациентов, умерших от COVID-19 имели нозокомиальную инфекцию (Zhou F. et al., 2020); (Li J. et al., 2020). Таким образом, можно утверждать, что пациенты с присоединившейся бактериальной инфекцией имеют более высокий риск смерти, а эффективная противомикробная терапия критически важна. (Alhazzani W. et al., 2020). Вместе с тем результаты крупных систематических обзоров и мета-анализов свидетельствуют о проблеме существенного избыточного назначения АБП у пациентов, госпитализированных с COVID-19, по сравнению с реальным уровнем выявления нозокомиальных инфекций (Rawson TM et al., 2020); (Langford BJ et al., 2020). Такой дисбаланс в перспективе может внести существенный негативный вклад в проблему антибиотикорезистентности, и наилучшим способом решения данной проблемы может стать внедрение программы СКАТ в стационары, перепрофилированные под лечение COVID-19.

Таким образом, не вызывает сомнений важность внедрения программ управления АБТ на уровне стационаров (в т.ч. при лечении пациентов с COVID-19) с целью оптимизации и повышения эффективности фармакотерапии инфекций, в первую очередь, нозокомиальных, а также вопросы оценки эффективности внедрения таких программ. Реализация программы управления АБТ позволит выявить ненадлежащие практики применения антибиотиков и предложить мероприятия по оптимизации АБТ в условиях стационара.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования является неуклонно прогрессирующий уровень антибиотикорезистентности в сочетании с высоким уровнем нерациональных назначений АБП.

Исходя из опубликованных результатов ряда зарубежных исследований следует, что основным и наиболее эффективным способом борьбы с нерациональным использованием АБП и, как следствие, растущим уровнем антибиотикорезистентности, является внедрение в стационары программ управления АБТ.

В то же время в Российской Федерации эффект от внедрения антимикробных программ управления в стационары изучен недостаточно, в особенности, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, отсутствуют исследования, посвященные вопросу рациональности назначения АБП у пациентов в стационарах, перепрофилированных для лечения COVID-19.

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

Цель исследования и задачи исследования

Целью исследования является оптимизация антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в условиях многопрофильного стационара на основании комплексного анализа проблемы антибиотикорезистентности и текущей практики применения АБП.

Для достижения поставленной цели решены 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 индекса лекарственной устойчивости (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 АБТ.

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 проанализированы результаты микробиологических исследований: 1425 штаммов микроорганизмов (593 пациента в возрасте от 18 лет мужского и женского пола с признаками нозокомиальной инфекции). Из них для проведения дополнительного анализа оценки рациональности проводимой АБТ были отобраны результаты микробиологических исследований 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 (560 штаммов).

Также был проведен ретроспективный анализ потребления АБП в соответствии с принципами ATC/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 оценки 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 АБП.
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) и на конференции «Вотчаловские чтения 2021», II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli posere!» (Москва, 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.

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 (Сеченовского Университета) и внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ».

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.

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, в том числе 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 работы

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

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 отобраны 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 (The Centers for Disease Control and Prevention - центры по контролю и профилактике заболеваний США) (2008): 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).

Идентификация выделенных микроорганизмов, определение чувствительности к антимикробным препаратам выполнялось в Централизованной клинико-диагностической лаборатории) ГБУЗ "Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы".

Всего было выделено 1425 штаммов микроорганизмов, полученных 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).

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).

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.

Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов (АТC/DDD анализ)

Был проведен ретроспективный анализ данных из аптеки ГБУЗ "ГКБ №4 ДЗМ" по потреблению АБП 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 частоты использования лекарственных средств.

Для проведения необходимых расчётов использовался показатель DDD/100 койко-дней (DDD/100 к/д), рекомендованный ВОЗ для изучения использования лекарственных средств в стационарах. Общая структура потребления формировалась для каждого конкретного грамотрицательного патогена с учетом потенциальной эффективности антимикробной терапии в их отношении. (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*).

Оценка эффективности реализации программы СКАТ и влияния пандемии COVID-19 на эффективность АБТ в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» на основании динамики индекса лекарственной устойчивости

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт 593 пациентов, получавших АБТ, госпитализированных в реанимационное отделение ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ» с 1 октября 2018г. по 31 декабря 2020г.

В 4-м квартале 2018г. в стационаре начала функционировать служба клинической фармакологии. 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 АБТ 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 АБТ 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, 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 АБП и динамике ИЛУ как ключевого индикатора эффективности АБТ в допандемийном периоде и на фоне пандемии COVID-19.

Для расчета ИЛУ были использованы данные по антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций и потреблению АБП, полученные в ходе ретроспективных анализов. 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 АБП, 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 ИЛУ – 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.

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

Был проведен ретроспективный анализ 664 медицинских карт стационарных больных с COVID-19, госпитализированных в реанимационные отделения ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ» с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. на предмет наличия нозокомиальных инфекций. 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 АБТ (международное непатентованное наименование (МНН) препарата, дозировка, путь введения, длительность терапии).

Далее был выполнен анализ: 1) проводившейся АБТ (эмпирической и этиотропной): сроков назначения, режима дозирования и пути введения АБП; 2) сроков проведения

микробиологических исследований; 3) частоты выполнения прокальцитонинового теста; 4) летальности пациентов и выявления возможной взаимосвязи с проводимой АБТ;

Анализ АБТ проводился в соответствии с принципами, изложенными в программе СКАТ (2018).

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Этиологическая структура нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентность ключевых возбудителей

Были проанализированы результаты микробиологических исследований 1425 штаммов микроорганизмов (593 пациента в возрасте от 18 лет мужского и женского пола с признаками нозокомиальной инфекции). Общая характеристика пациентов, а также основные сопутствующие заболевания представлены в Таблице 1. В структуре возбудителей преобладали представители грамотрицательной флоры - *K. pneumoniae* (446/1425 – 31,3%), *A. baumannii* (296/1425 – 20,7%) и *P. aeruginosa* (133/1425 – 9,3%). Наиболее часто выделяемым грамположительным организмом являлся *E. faecium* (119/1425 - 8,4%).

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов

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

Поквартальная динамика этиологической структуры возбудителей представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Структура ключевых возбудителей нозокомиальных инфекций за период наблюдения 2018-2020гг.

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*

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*).

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 АБП за исключением полимиксина В.

Фармакоэпидемиологический анализ потребления антибактериальных препаратов

Установлено, что максимальные значения объемов потребления АБП внутри анализируемого периода (2018-2020гг.) 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 в данном периоде не подлежали оценке.

Результаты оценки динамики объёмов потребления АБП, потенциально эффективных в отношении вышеуказанных микроорганизмов, представлены на Рисунке 1.

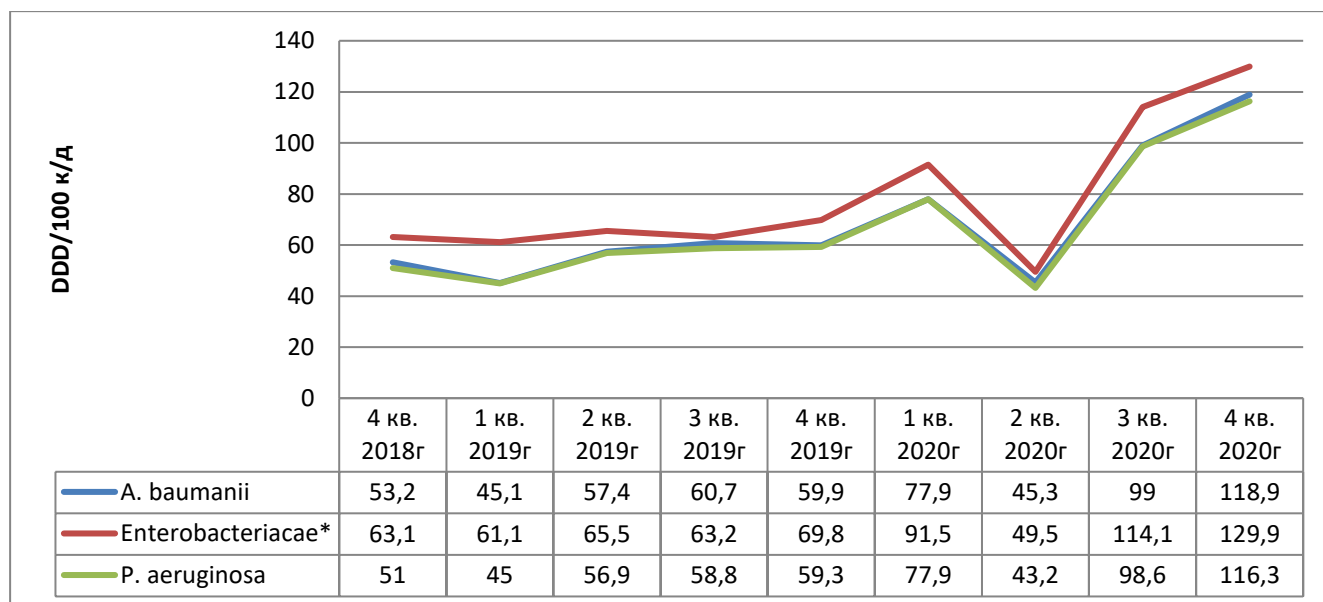


Рисунок 1 - Динамика объёмов потребления АБП, потенциально эффективных в отношении грамотрицательных патогенов

Примечание - * - к данной группе были отнесены *K. pneumoniae* и *E. coli*

В отношении потребления АБП, 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 внутриквартальные значения объёмов потребления отличались вариабельностью, что можно связать с наличием или отсутствием того или иного препарата в аптеке лечебного учреждения в конкретный момент времени. При наличии в лечебном учреждении 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 2.

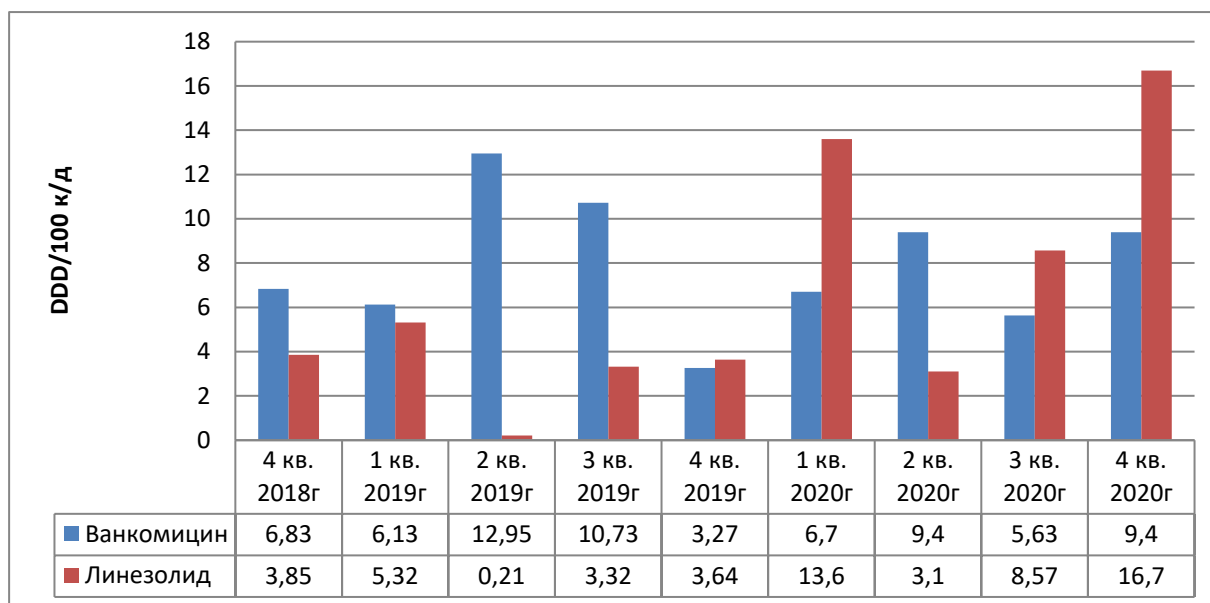


Рисунок 2 - Динамика объёмов потребления АБП, применяемых для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами

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

Результаты внедрения программы СКАТ и оценка влияния пандемии COVID-19 на эффективность антибактериальной терапии путем расчета индекса лекарственной устойчивости и оценки его динамики

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 3.

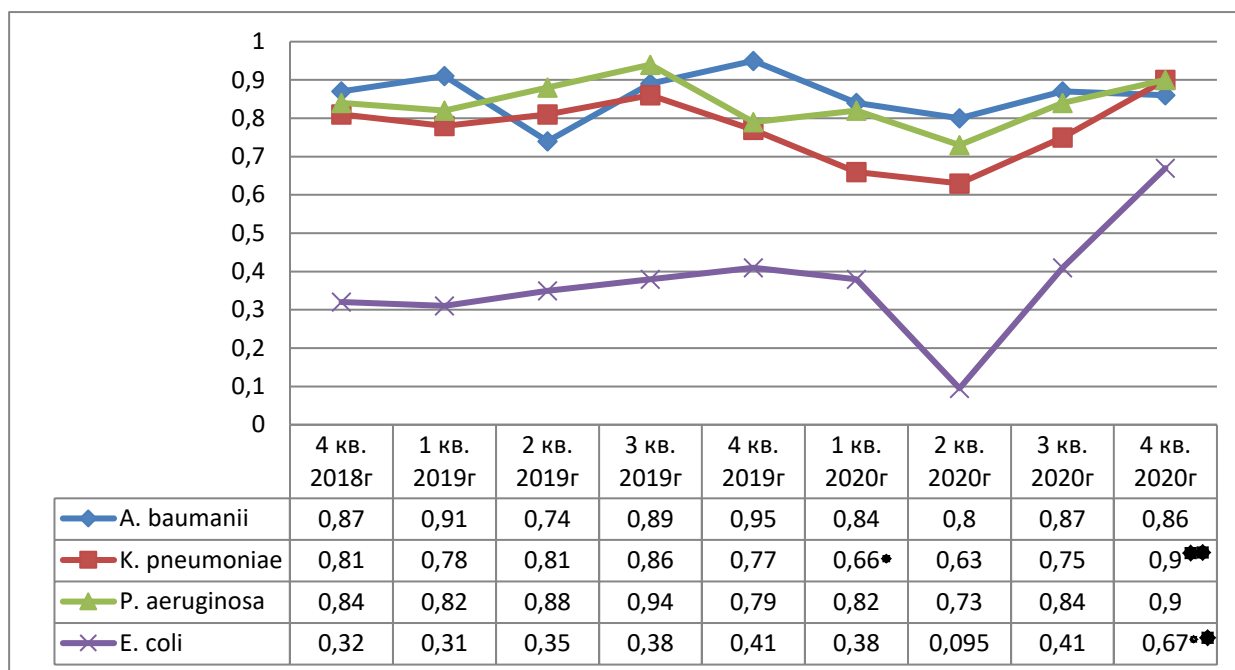


Рисунок 3 - Динамика индекса лекарственной устойчивости грамотрицательных микроорганизмов

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

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

Результаты оценки ИЛУ для *A. baumannii* за анализируемый период приведены в Таблице 3.

Таблица 3 - 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	
		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.	<i>A. baumannii</i>	Аминогликозиды	0,92	0,036	0,033	0,738

Продолжение таблицы 3

		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>baumanii</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>baumanii</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>baumanii</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>baumanii</i>	Аминогликозиды	0,82	0,016	0,013	0,796
		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	

Продолжение таблицы 3

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	

Результаты оценки ИЛУ для *K. pneumoniae* за анализируемый период приведены в Таблице 4.

Таблица 4 - 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	
		Карбапенемы	0,68	0,21	0,143	
		Тигециклин	0	0,029	0	
		Полимиксин В	0	0,015	0	
1 квартал 2019г.	<i>K. 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	

Продолжение таблицы 4

2 квартал 2019г.	К. <i>pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,64	0,032	0,021	0,81
		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.	К. <i>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.	К. <i>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.	К. <i>pneumoniae</i>	Аминогликозиды	0,34	0,102	0,035	0,663
		Фторхинолоны	0,89	0,211	0,188	
		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	

Продолжение таблицы 4

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 данные, аналогичные представленным выше, для других грамотрицательных патогенов (*P. aeruginosa* и *E.coli*) представлены в полном тексте диссертации.

В отношении ИЛУ для ключевых грамположительных патогенов была зафиксирована разнонаправленная динамика. Для *S. aureus* в период функционирования программы СКАТ отмечалась 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. Достоверные различия были зафиксированы между исходным периодом (2018г) и периодом конца функционирования программы СКАТ, а также между 4-м кварталом 2020г. и периодом конца функционирования программы СКАТ (2020г) ($p < 0.05$). 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, значение p привести, показать статистическую

значимость). На фоне пандемии было выявлено достоверное обратное повышение данного показателя до 0,55 в 4-м квартале 2020г.

Полная динамика ИЛУ для вышеуказанных патогенов представлена на Рисунке 4.

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.

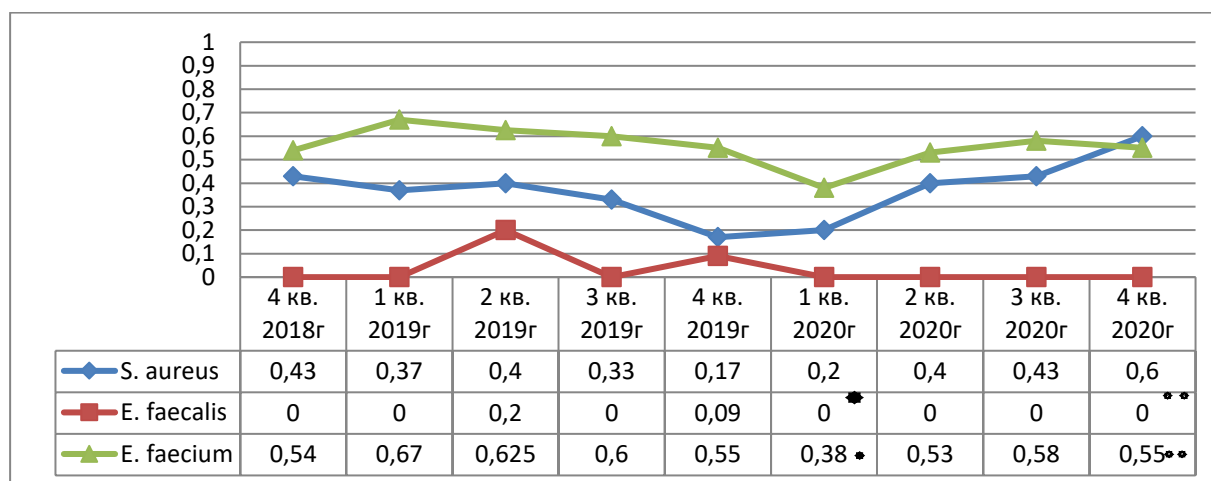


Рисунок 4 - Динамика ИЛУ грамположительных микроорганизмов

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

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

Результаты оценки рациональности антибактериальной терапии, проводимой у пациентов с нозокомиальными инфекциями в ОРИТ на фоне COVID-19

У пациентов с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 было выявлено крайне высокое (53,6%) количество нерациональных назначений АБП, что сопровождалось более высоким уровнем летальности (терапия была рациональна 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 АБТ также подтверждены кривыми выживаемости по методу Каплана-Мейера (Рисунок 5). 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 ($p < 0.001$).

Установлено, что важными аспектами ведения пациентов с нозокомиальными инфекциями в отношении принятия решений о тактике антибактериальной терапии является проведение коррекции терапии по результатам микробиологических исследований, а также результатов проведения прокальцитонинового теста при подозрении на нозокомиальную инфекцию и далее

в динамике. Среди выживших пациентов коррекция антибактериальной терапии по результатам полученных микробиологических данных была проведена у 56,9% пациентов (29/51 пациентов), а среди умерших – у 30,2% (19/63 пациентов) ($p = 0.005$). Определение концентрации прокальцитонина проводилось у 74,5% выживших пациентов (38/51 пациентов) и у 48,3% (42/87) пациентов с летальным исходом ($p = 0,003$).

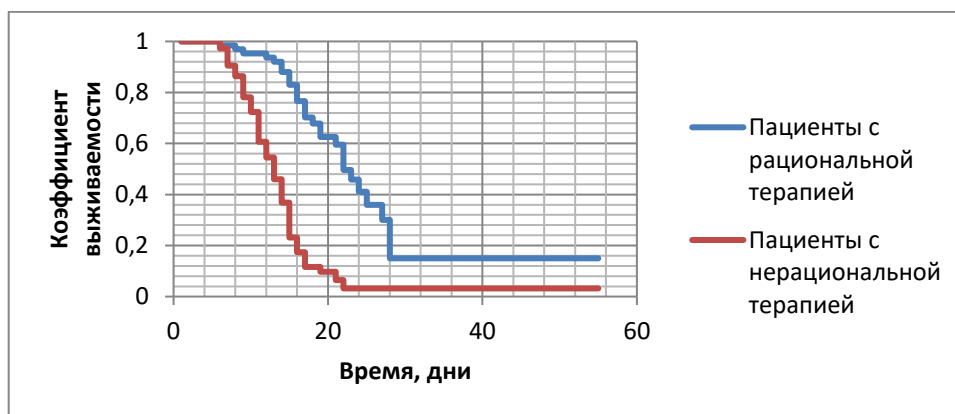


Рисунок 5 - Кривые Каплана-Мейера для пациентов, получавших рациональную (1-я группа) и нерациональную терапию (2-я группа)

Таким образом, полученные результаты оценки проводившейся АБТ у пациентов в ОРИТ с нозокомиальными инфекциями на фоне COVID-19 указывают на высокий уровень нерациональных назначений АБП 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.

ВЫВОДЫ

1. В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций 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 оставались 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 ИЛУ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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, С.В. Жилина, Н.Б. Лазарева // **Вестник Российской академии медицинских наук**. - 2022 - Т. 77. - №1 - С. 25-32. [Scopus]

2. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара / **К.И. Карноух**, Н.Б. Лазарева // **Медицинский Совет**. – 2021 - №16 – С. 118-128. [Scopus]

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

4. 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 // **Безопасность и риск фармакотерапии**. 2022 – Т.10 - №3 – С. 269–282.

5. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей вторичных бактериальных инфекций у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в стационар Москвы. **Карноух К.И.**, Дроздов В.Н., Савинцева Д.Д., Лазарева Н.Б. Тезисы XXIII международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, 26-27 мая, 2021. Москва.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

АБП – антибактериальный препарат

АБТ – антибактериальная терапия

ДЗМ – Департамент здравоохранения Москвы

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ИЛУ – индекс лекарственной устойчивости

СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии

CDC - The Centers for Disease Control and Prevention