

Формирование полирезистентности у микроорганизмов при проведении антибактериальной терапии в отделениях реанимации многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19

Н.Б. Эсауленко^{✉1}, О.В. Ткаченко¹, С.П. Казаков^{1,2}, Д.В. Давыдов¹, А.А. Зайцев^{1,3,4}, С.А. Чернов¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Нерациональное и чрезмерное использование антимикробных препаратов (АМП) создает условия для развития глобального кризиса систем здравоохранения, связанного с антибиотикорезистентностью.

Цель. Провести ретроспективное исследование влияния использования АМП на изменение микробиологического пейзажа и чувствительности микроорганизмов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2020–2021 гг. в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Проведено сравнение выделенных от больных и с поверхностей внутрибольничной среды штаммов микроорганизмов по такому показателю, как изменение их чувствительности к значимым группам АМП в ОРИТ для соматических и инфекционных больных с COVID-19. Чувствительность изолятов оценивали в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST), версия 10.0, 2020.

Результаты. Всего изучено 1394 изолята, из которых 1379 – клинические, 15 – с поверхностей госпитальной среды. Обнаружено, что во всех ОРИТ в 2020–2021 гг. в инфекционных локусах более чем в 70% случаев преобладали грамотрицательные микроорганизмы. В 2021 г. в ОРИТ у инфекционных больных с COVID-19 выявлено стойкое доминирование микроорганизма *Acinetobacter baumannii* с нарастанием количества поли- и панрезистентных штаммов до 48,7%, в то время как в ОРИТ для соматических больных среди грамотрицательных микроорганизмов преобладала *Klebsiella pneumoniae*, удельный вес которой в 2020 г. составил 37,5%, в 2021 г. – 43,7%. Показано, что в одном или в смежных отделениях лечебного учреждения на протяжении времени могут фигурировать нозокомиальные микроорганизмы, отличающиеся набором генов резистентности и чувствительностью к АМП.

Заключение. Обоснована необходимость ведения постоянного микробиологического мониторинга и паспорта лечебного отделения с обязательной регистрацией не только выделенных штаммов микроорганизмов, но и генов резистентности в целях назначения своевременной адекватной эмпирической антимикробной терапии. Период проведения последней должен быть максимально коротким и подтверждаться убедительными клиническими признаками бактериального инфицирования, а впоследствии – выделением от больных нозокомиальной флоры из биоматериала критических локусов.

Ключевые слова: устойчивость микроорганизмов, антимикробные препараты, COVID-19, микробиологический мониторинг

Для цитирования: Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В., Казаков С.П., Давыдов Д.В., Зайцев А.А., Чернов С.А. Формирование полирезистентности у микроорганизмов при проведении антибактериальной терапии в отделениях реанимации многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19. Consilium Medicum. 2023;25(12):811–816. DOI: 10.26442/20751753.2023.12.202536

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Эсауленко Николай Борисович – врач высшей категории, зав. отд-нием микробиологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: back.lab@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3514-6814

Ткаченко Ольга Владимировна – врач-бактериолог отделения микробиологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: otkachenko84@mail.ru

Казаков Сергей Петрович – д-р мед. наук, начальник Центра клинической лабораторной диагностики – гл. лаборант ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»; доц., зав. каф. медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО; президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики. E-mail: gvkg.ckld@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059

Давыдов Денис Владимирович – д-р мед. наук, проф., начальник ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5449-9394

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»; зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»; проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»; засл. врач РФ. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Чернов Сергей Александрович – д-р мед. наук, гл. терапевт ФГБУ «ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-5686-9053

[✉]Nikolay B. Esaulenko – doctor of the highest category, Department Head of Microbiology Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: back.lab@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3514-6814

Olga V. Tkachenko – bacteriologist of the Microbiology Department of Center for Clinical Laboratory Diagnostics, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: otkachenko84@mail.ru

Sergey P. Kazakov – D. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital; Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; President of Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics. E-mail: gvkg.ckld@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059

Denis V. Davydov – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-5449-9394

Andrey A. Zaytsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital; BIOTECH University; Russian University of Medicine. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Sergey A. Chernov – D. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-5686-9053

Development of polyresistance in microorganisms during antibiotic therapy in a multidisciplinary hospital during a pandemic COVID-19

Nikolay B. Esaulenko^{✉1}, Olga V. Tkachenko¹, Sergey P. Kazakov^{1,2}, Denis V. Davydov¹, Andrey A. Zaytsev^{1,3,4}, Sergey A. Chernov¹

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³BIOTECH University, Moscow, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Irrational and excessive use of antimicrobials drugs (AMD) creates conditions for the development of a global crisis of health systems around the world associated with antibiotic resistance.

Aim. To conduct a retrospective study of the impact of the use of AMD on the change in the microbiological landscape and the sensitivity of microorganisms in the conditions of pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) in 2020–2021 in intensive care departments (ICD) of a multidisciplinary hospital.

Materials and methods. In the course of the work, strains of microorganisms isolated from patients and from the surfaces of the hospital environment and changes in their sensitivity to significant groups of AMD in ICD for somatic and infectious patients with COVID-19 were compared. The sensitivity of the isolates was evaluated in accordance with the criteria of requirements of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST, version 10.0, 2020.

Results. A total of 1,394 isolates were studied, including 1,379 clinical and 15 isolates from the surfaces of the hospital environment. It was found that in all ICD in 2020–2021, gram-negative microorganisms prevailed in infectious loci in 70% of cases or more. In 2021, in the ICD in infectious patients with COVID-19, the persistent dominance of the *Acinetobacter baumannii* microorganism was revealed with an increase in the number of poly- and pan-resistant strains – 48.7%. While in the ICD for somatic patients *Klebsiella Pneumoniae* prevailed among gram-negative microorganisms – 37.5% in 2020 and 43.7% in 2021. It has been shown that in one department or in adjacent departments of the same medical institution, various nosocomial microorganisms with an unequal set of resistance genes and sensitivity to AMD may appear over time.

Conclusion. The necessity of conducting constant microbiological monitoring and a passport of the medical department with mandatory registration of not only isolated strains of microorganisms, but also resistance genes in order to optimize the appointment of timely adequate empirical antimicrobial therapy is substantiated. The period of the latter should be as short as possible, and confirmed by convincing clinical signs of bacterial infection, and subsequently by the isolation of nosocomial flora from the biomaterial of critical loci from patients.

Keywords: microbial resistance, antimicrobial drugs, COVID-19, microbiological monitoring

For citation: Esaulenko NB, Tkachenko OV, Kazakov SP, Davydov DV, Zaytsev AA, Chernov SA. Development of polyresistance in microorganisms during antibiotic therapy during a pandemic COVID-19 in a multidisciplinary hospital. *Consilium Medicum*. 2023;25(12):811–816. DOI: 10.26442/20751753.2023.12.202536

Введение

История проблемы устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП) начинается с 1940 г., когда E. Abraham и E. Chain еще до начала клинического применения пеницилина обнаружили штамм *Escherichia coli*, резистентный к его действию [1].

Появление устойчивости микроорганизмов к АМП – это естественный приспособительный процесс к неблагоприятным условиям среды их обитания, однако нерациональное и чрезмерное использование АМП ускоряет его, способствуя быстрому снижению эффективности антибактериальных средств.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, отсутствие эффективных АМП создает повышенную угрозу успешному лечению инфекций, в том числе при выполнении сложных хирургических операций и осуществлении химиотерапии онкологических больных, приводит к увеличению медицинских расходов, росту смертности населения и, в конечном итоге, к развитию глобального кризиса систем здравоохранения, связанного с антибиотикорезистентностью [2, 3].

В целях оценки масштаба угрозы и получения достаточного количества необходимых данных учеными при участии Оксфордского университета в 2000–2018 гг. организовано и проведено проспективное продольное исследование потребления АМП в 204 странах мира, а в 2019 г. – глобальное исследование бактериальной устойчивости к АМП – систематический анализ (GRAM). Результаты показали, что потребление АМП за последние два десятилетия во всем мире увеличилось на 46%. При этом в 2019 г. 4,95 млн летальных исходов были связаны с антибиотикорезистентностью, из которых около 1,27 млн произошли вследствие бактериальных инфекций, устойчивых к АМП, в 95% случаев вы-

званных шестью ведущими патогенами: *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Одновременно на долю инфекций нижних дыхательных путей, связанных с резистентностью, пришлось 1,5 млн смертей [4, 5].

В настоящее время эксперты прогнозируют, что к 2050 г. смертность от инфекций, связанных с антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, способными вызывать внутрибольничные инфекции, превысит 10 млн человек в год.

Всемирная организация здравоохранения еще в феврале 2017 г. включила состав микроорганизмов, схожий с указанным в метаанализе GRAM, в список приоритетных патогенов, представляющих наибольшую угрозу для пациентов больниц и лечебно-реабилитационных центров, способных вызывать тяжелые, часто смертельные инфекции кровотока и пневмонии [2]. Согласно исследованиям, у данных бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда АМП, являющихся эффективными средствами для пациентов с тяжелой грамотрицательной инфекцией, созданных на замену препаратам пенициллинового ряда, включая цефалоспорины II, III поколений и карбапенемы [6].

Устойчивость к АМП является проблемой, требующей комплексного многовекторного подхода при соответствующей финансовой поддержке в целях поиска удовлетворительного решения [7].

Аналогичные исследования с подобными результатами по оценке изолятов – возбудителей госпитальных инфекций – проводились в медицинских стационарах России – ЭРГИНИ, МАРАФОН [8, 9].

В последнее время проблеме антибиотикорезистентности усугубило широкое бесконтрольное применение АМП в составе схем лечения пациентов с новой коронавирус-

Таблица 1. Высеваемость грамотрицательных микроорганизмов по видам в ОРИТ в 2020–2021 гг., %

Микроорганизмы	ОРИТ СБ	ОРИТ СБ	ОРИТ ИБ	ОРИТ ИБ
	2020 г., n=443	2021 г., n=453	2020 г., n=82	2021 г., n=115
<i>K. pneumoniae</i>	37,5	43,7	42,7	33
<i>A. baumannii</i>	14,7	15,7	34,1	48,7
<i>P. aeruginosa</i>	23,7	20,5	14,6	10,4
<i>E. coli</i>	10,6	10,4	2,4	5,2
<i>P. mirabilis</i>	4,1	1,8	3,3	0,9
<i>S. marcescens</i>	2,0	1,5	0,9	–
<i>S. maltophilia</i>	1,4	0,7	0,9	–
<i>P. rustigianii</i>	2,0	0,2	–	–
<i>E. cloacae</i>	0,5	1,5	0,9	–
Другие	3,7	4,0	0,2	1,8

Примечание. *P. mirabilis* – *Proteus mirabilis*, *S. marcescens* – *Serratia marcescens*, *S. maltophilia* – *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. rustigianii* – *Providencia rustigianii*, *E. cloacae* – *Enterobacter cloacae*.

ной инфекцией (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, причем нередко при отсутствии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции [10]. Как показывают многочисленные исследования, во время пандемии COVID-19 АМП получали до 90% пациентов, в то время как зарегистрированный уровень сопутствующей бактериальной инфекции не превышал 6–8%. Рядом медицинских профессиональных организаций [11] неоднократно упоминалось, что АМП не активны в отношении вирусов, в том числе COVID-19. Как и любая другая вирусная инфекция, COVID-19 не является показанием для применения АМП. Поражение легких при COVID-19 связано как с непосредственным вирусным повреждением легочной паренхимы, так и с иммунными механизмами – развитием синдрома цитокинового шторма с активацией макрофагов. На приведенные факторы АМП не оказывают воздействия. Однако чрезмерное эмпирическое применение АМП сохраняется, несмотря на обновленные рекомендации, предупреждения специалистов и отсутствие реального положительного эффекта [11, 12].

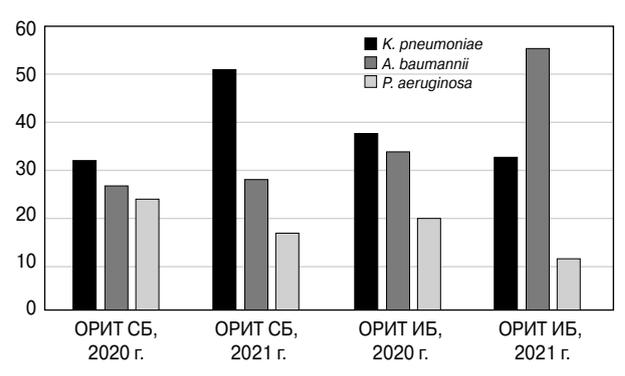
Цель – провести ретроспективное исследование влияния применения АМП на изменение микробиологического пейзажа и резистентности грамотрицательных микроорганизмов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара в условиях пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании, проведенном в 2020–2021 гг., проанализированы выделенные от больных и с поверхности внешней среды в ОРИТ госпитальные штаммы микроорганизмов – 1379 и 15 изолятов соответственно, всего – 1394, а также исследована степень их резистентности. Кроме того, 60 изолятов дополнительно исследованы на наличие генов резистентности. Сравнивались данные, полученные в ОРИТ для соматических больных (ОРИТ СБ) и в ОРИТ для инфекционных больных (ОРИТ ИБ) с COVID-19. Ввиду небольшого количества изолятов с поверхности госпитальной среды, выявленных за исследуемый период в ОРИТ, произведен только их статистический учет.

Идентификацию и определение чувствительности микроорганизмов осуществляли на бактериологических анализаторах BD Phoenix M50 (USA) и Vitek 2 Compact (bioMérieux, France). Анализ генов β-лактамаз производили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью комплектов реагентов AmpliSens ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора на амплификаторе «ДТпрайм 5» компании «НПО ДНК-Технология» с

Рис. 1. Сравнительная характеристика ключевых патогенов из биоматериала нижних дыхательных путей от больных ОРИТ в 2020–2021 гг., %



программным обеспечением FRT manager ООО «Интер-ЛабСервис» (Россия).

Проведен анализ изменения чувствительности микроорганизмов к значимым группам АМП – карбапенемам (меропенем), цефалоспорином (цефтриаксон), фторхинолонам (левофлоксацин), аминогликозидам (амикацин), а также нарастания количества панрезистентных микроорганизмов. Результаты исследований оценивались в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST), версия 10.0, 2020.

Результаты

Установлено, что во всех ОРИТ в 2020–2021 гг. преобладали грамотрицательные микроорганизмы – 78 и 70% (641 и 738) общего числа выделенных от пациентов соответственно, в составе которых, в свою очередь, в основном определялись *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* – более 85%, и др. (табл. 1).

В ОРИТ СБ среди грамотрицательных микроорганизмов доминировала *K. pneumoniae*, причем ее прирост в 2021 г. по сравнению с 2020 г. составил 6,2%. В ОРИТ ИБ в 2020 г. отмечен ее подъем на 5,2% по сравнению с ОРИТ СБ этого же года, в то время как в ОРИТ ИБ в 2021 г. произошло снижение ее высева по сравнению с ОРИТ СБ этого же года и с ОРИТ ИБ 2020 г. на 10,7 и 9,7% соответственно.

В ОРИТ ИБ в 2021 г. в посевах доминировала *A. baumannii*, превзойдя высева *K. pneumoniae* более чем на 15%. Темпы роста высева *A. baumannii* составили в ОРИТ ИБ по сравнению с ОРИТ СБ около 19% в 2020 г., 33% – в 2021 г., а в ОРИТ ИБ в 2021 г. по сравнению с 2020 г. – около 15%.

Грамположительная флора в исследуемых отделениях ОРИТ в 2020 и 2021 г. составляла 22 и 30% соответственно с преобладанием *Staphylococcus* spp. – 55 и 68%. В связи с тем что в целом этиологическое значение грамположительной флоры невелико, в нашем исследовании она не рассматривалась.

В 2021 г. среди микроорганизмов, выделенных в ОРИТ ИБ, также выявлен значительный рост грибковой флоры рода *Candida* с преобладанием *C. albicans*. По сравнению с ОРИТ ИБ 2020 г. прирост грибковой инфекции составил 66%. В 2021 г. в 68% случаев выявлены *C. albicans*, в 10% – *C. krusei*, в 6% – *C. glabrata* (в 2020 г. не выявлялись), в 8% – *C. tropicalis* (17,6% – в 2020 г.), а также в небольшом проценте случаев выделялись *C. dublinensis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, с незначительными отличиями от 2020 г. Следует отметить, что в микробном пейзаже 2021 г. стали появляться и другие диагностически значимые грибы, например *Aspergillus* spp. – 1 случай.

Отмечено, что выделенные от пациентов и преобладающие в исследуемых ОРИТ в 2020–2021 гг. штаммы микроорганизмов способны вызывать легочные инфекции бактериальной этиологии (рис. 1).

Таблица 2. Резистентность исследуемых микроорганизмов к АМП в ОРИТ в 2020–2021 гг., %

Микроорганизмы	АМП	ОРИТ СБ	ОРИТ СБ	ОРИТ ИБ	ОРИТ ИБ
		2020 г.	2021 г.	2020 г.	2021 г.
<i>K. pneumoniae</i>	Карбапенемы	61,4	81,3	77,1	78,9
	Цефалоспорины	82,5	89,9	94,3	100
	Аминогликозиды	40,4	49,5	48,6	57,9
	Панрезистентные	16,9	26,3	28,6	39,5
<i>A. baumannii</i>	Карбапенемы	47,7	93,0	92,9	96,4
	Аминогликозиды	38,5	90,1	10,7	71,4
	Панрезистентные	16,9	46,5	3,6	42,9
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы	51,6	60,2	91,7	91,7
	Цефалоспорины	82,9	71,0	100	100
	Аминогликозиды	45,7	28,0	50	66,7
	Панрезистентные	17,1	15,1	33	50
<i>E. coli</i>	Карбапенемы	68,1	14,9	100	66,7
	Цефалоспорины	80,9	51,1	50	83,3
	Фторхинолоны	93,6	83,0	50	66,7
	Аминогликозиды	61,7	8,5	50	0
	Панрезистентные	23,4	0	0	0

На графике видно, что в ОРИТ СБ в 2020–2021 гг. из биоматериала пациентов в большей мере выделялась *K. pneumoniae* – 32 и 51% соответственно. В ОРИТ ИБ в 2021 г. уже в 56% случаев высевалась *A. baumannii*.

Распределение нозокомиальной микрофлоры в посевах биоматериала нижних дыхательных путей соответствовало выявленной общей тенденции доминирования микроорганизмов в ОРИТ в целом и подтверждает диагностическую значимость этиологического фактора при бронхолегочном синдроме.

На следующем этапе исследования рассмотрена устойчивость выделенных микроорганизмов к значимым группам АМП, в том числе штаммов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* – к карбапенемам и цефалоспорином III поколения, *A. baumannii* – к карбапенемам, а также определены микроорганизмы, сохраняющие максимальную чувствительность к АМП.

В результате проведенного сравнения резистентности возбудителей бактериальных осложнений в 2020–2021 гг. ОРИТ СБ с ОРИТ ИБ установлено, что почти в 2 раза увеличилось количество панрезистентных штаммов из числа патогенов: *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. При этом так называемая панрезистентность штаммов *A. baumannii* в 2021 г. увеличилась значительно: в ОРИТ СБ – на 64%, а в ОРИТ ИБ – на 91%, в то время как штаммы *E. coli* в 2021 г. в обоих сравниваемых группах сохранили достаточную чувствительность к АМП (табл. 2).

В ОРИТ ИБ в 2020 г. по сравнению с ОРИТ СБ этого же года резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам возросла на 15,7%, к цефалоспорином – на 11,8%, к аминогликозидам – на 8,2%, в то время как в ОРИТ ИБ в 2021 г. по

сравнению с ОРИТ СБ 2021 г. отклонения резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам незначительны, а к цефалоспорином рост составил 10%, достигнув 100%, к аминогликозидам – 8,4%.

Резко выросла (на 45,2%) резистентность *A. baumannii* к карбапенемам в ОРИТ ИБ в 2020 г. по сравнению с ОРИТ СБ этого же года, в то время как рост резистентности в ОРИТ СБ в 2021 г. по сравнению с ОРИТ СБ в 2020 г. составил 45,3%. Кроме того, на 3,4% возросла и достигла 96,4% резистентности *A. baumannii* в ОРИТ ИБ в 2021 г. по сравнению с ОРИТ СБ этого же года.

Резистентность *A. baumannii* к аминогликозидам изменялась разнонаправленно: в 2021 г. она выше, чем в этом же подразделении в 2020 г., на 51,6%, а в ОРИТ ИБ – на 60,7%. В ОРИТ ИБ в 2020–2021 гг. отмечено снижение резистентности по сравнению с ОРИТ СБ этих же годов на 27,8 и 18,7% соответственно.

В ОРИТ ИБ в 2020–2021 гг. по сравнению с ОРИТ СБ этих же годов зафиксирован рост резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам – на 40,1 и 31,5%, к аминогликозидам – на 4,3 и 38,7%, к цефалоспорином – 17,1 и 29%, достигнув в обоих случаях 100%.

Дополнительно у выделенных штаммов с резистентностью к карбапенемам, цефалоспорином и аминогликозидам в 2021 г. проведено исследование наличия генов резистентности (табл. 3).

Ведущими у *K. pneumoniae*, выделенной от пациентов в ОРИТ СБ, являются гены NDM+OXA-48, в ОРИТ ИБ – OXA-48, которые впервые начинали определяться уже на 5-й день от начала антибактериальной терапии (АБТ). Параллельно определялась чувствительность штаммов *K. pneumoniae* с наличием генов резистентности к АМП на бактериологических анализаторах. Следует отметить, что в 2021 г. в ОРИТ ИБ в отношении продукции металло-β-лактамаз и сериновых карбапенемаз (NDM+OXA-48) резистентность к карбапенемам и цефалоспорином достигала 100%.

Наличие генов карбапенемаз не всегда коррелировало с фенотипической резистентностью – в 6,9% наблюдений при наличии 100% резистентности к карбапенемам и цефалоспорином гены не обнаружены. Это подтверждает, что механизм устойчивости энтеробактерий к карбапенемам связан не только с продукцией ферментов, а отсутствие генов, продуцирующих карбапенемазы, не является прямым показателем для назначения β-лактамов АМП ввиду возможного наличия других механизмов резистентности.

Согласно методическим рекомендациям 2021 г. [13], продуценты некоторых карбапенемаз (например, OXA-48-подобных), могут быть чувствительны к цефалоспорином, что выявлялось в 7,7% случаев, а также в нашем исследовании. При этом полирезистентные штаммы *K. pneumoniae*, продуценты карбапенемаз, в ОРИТ ИБ в 2021 г. наиболее чувствительны к аминогликозидам – до 25% в случае продукции металло-β-лактамаз и сериновых карбапенемаз NDM+OXA-48, до 38,5% – при продукции сериновых карбапенемаз uheggs OXA-48. Однако при сравнении с определением чувствительности на бактериологических анализаторах отмечается чувствительность приведенных

Таблица 3. Наличие генов карбапенемаз групп KPC, OXA, NDM у поли- и панрезистентных нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* в ОРИТ в 2021 г., %

АМП	ОРИТ СБ, n=31	ОРИТ СБ, n=31	ОРИТ СБ, n=31	ОРИТ СБ, n=31	ОРИТ ИБ, n=29	ОРИТ ИБ, n=29	ОРИТ ИБ, n=29	ОРИТ ИБ, n=29	ОРИТ ИБ, n=29
	OXA-48, 19,4	NDM и гр. OXA-48, 51,6	KPC и гр. OXA-48, 12,9	Не обнаружено, 9,7	OXA-48, 44,8	NDM и гр. OXA-48, 27,6	KPC и гр. OXA-48, 10,3	NDM, 6,9%	Не обнаружено, 6,9
Карбапенемы	100	62,5	75	100	76,9	100	66,7	100	100
Цефалоспорины	83,3	93,8	75	100	92,3	100	100	100	100
Аминогликозиды	33,3	43,8	50	100	61,5	75	33,3	50	100

Примечание. Изолированные гены NDM в ОРИТ СБ не обнаружены.

штаммов к аминогликозидам в этом же отделении сравнимого периода до 42,1%, причем продукция β -лактамаз расширенного спектра действия и карбапенемаз у этих штаммов также подтверждалась с помощью бактериологических анализаторов.

По результатам санитарно-бактериологического исследования объектов госпитальной среды, выбранных в соответствии с методическими указаниями 4.2.2942-11 [14], в положительных пробах выявлен рост микроорганизмов тех же видов, что и в биоматериале от пациентов. При этом в смывах с поверхностей в ОРИТ СБ в 2020 г. высевались возбудители возможных нозокомиальных инфекций: *A. baumannii* – 3 раза, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* – по 1 разу, грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus epidermidis*) – 7 раз. В ОРИТ СБ в 2021 г. высевались *K. pneumoniae* – 1 раз, *S. epidermidis* и *Enterococcus faecalis* – 2 и 1 раз соответственно, всего – 3 грамположительных микроорганизма. Их анализ ввиду небольшого количества проводить нецелесообразно.

Обсуждение

Понимание бремени устойчивости микроорганизмов к значимым группам АМП имеет решающее значение для принятия обоснованных и конкретных для каждого региона решений в отношении программ профилактики и борьбы с инфекциями, доступа к основным АМП, а также подчеркивает необходимость расширения возможностей микробиологических лабораторий и систем сбора данных в целях предотвращения угроз здоровью человека [15].

Надзор за потреблением АМП является важнейшим компонентом стратегии борьбы с устойчивостью микроорганизмов. Для того чтобы добиться выполнения главной задачи – снижения факторов риска развития резистентности, необходимо повсеместно выработать единую стратегию контроля распространения резистентных микроорганизмов. Главными условиями профилактики роста лекарственной устойчивости микроорганизмов являются: соблюдение принципов рациональной фармакотерапии бактериальных и грибковых заболеваний, уменьшение частоты инвазивных вмешательств, сокращение времени пребывания в стационаре, строгое выполнение соответствующего санитарно-противоэпидемического режима [16]. Низкое фармацевтическое качество АМП и субоптимальная их дозировка могут увеличивать заболеваемость и смертность, что также способствует развитию и распространению устойчивости к АМП в некоторых странах.

В мае 2015 г. на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения одобрен глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к АМП, для реализации которого поставлено 5 стратегических целей:

- 1) повысить осведомленность и понимание устойчивости к АМП;
- 2) расширить знания посредством эпиднадзора и исследований;
- 3) снизить частоту инфицирования;
- 4) оптимизировать использование АМП;
- 5) разработать экономическое обоснование устойчивых инвестиций, учитывающих потребности всех стран, и увеличить инвестиции в новые лекарства, диагностические инструменты, вакцины и другие мероприятия [17].

В нашей стране сохраняется негативная практика назначения АМП вне показаний. Реализация Национальной стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г., принятой Правительством РФ в 2017 г., одним из основных пунктов обязывает информировать население и проводить образовательные мероприятия для фармацевтов и врачей. Как считают специалисты, необходимо продолжать развивать программы мониторинга резистентности, вовлекая в их финансирование государство,

академические учреждения, общественные организации и фармацевтические компании, совершенствовать меры по осуществлению контроля оборота АМП, химических и биологических средств [3, 10, 16, 18].

Доминирование *A. baumannii*, выявленное в исследовании, с нарастанием поли- и панрезистентных штаммов в ОРИТ ИБ в 2021 г. соответствует современной общемировой тенденции и, очевидно, зависит от свойств бактерии – ее природной устойчивости и способности противостоять применяемым АМП.

Так, *Acinetobacter* spp. может выживать в условиях высыхания гораздо лучше, чем большинство других бактерий, обнаруживается даже в составе пыли и, согласно различному авторам, отличается высокой природной резистентностью к большинству АМП, хотя имеются существенные различия по антибиотикорезистентности штаммов в различных странах и регионах. Известно, что устойчивость *A. baumannii* к АМП может зависеть от приобретения им генов резистентности от других бактерий, в том числе находящихся с ним в биоценке, путем горизонтального переноса [19].

Настораживает и рост на 66% в ОРИТ ИБ выделений грибковой флоры рода *Candida*.

Вместе с тем проведенный анализ свидетельствует о том, что в одном или в смежных по профилю отделениях лечебного учреждения на протяжении времени могут присутствовать различные предположительно нозокомиальные микроорганизмы с неодинаковым набором генов резистентности и чувствительностью к АМП. Соответственно, требуется вести постоянный микробиологический мониторинг и паспорт лечебного отделения с обязательной регистрацией выделенных штаммов микроорганизмов и генов их резистентности [10, 18].

В свою очередь, научное сообщество считает, что АМП не следует проводить без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции, а период проведения эмпирической АМП должен быть максимально коротким, не превышающим 48–72 ч [20, 21]. Большое значение (помимо анализа клинической ситуации) имеет мониторинг биологических маркеров воспалительного ответа – С-реактивного белка, прокальцитонина и др. [21, 22]. Назначение АБТ у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии веских признаков бактериальной инфекции, среди которых появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более чем на 0,25–0,5 нг/мл, повышение уровня лейкоцитов крови более чем на 10 тыс./мкл с увеличением количества палочкоядерных нейтрофилов на 10% и более. Важно учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией [12]. Вероятно, единственным убедительным признаком присоединения бактериального осложнения у больных с COVID-19 является выделение возбудителей инфекции из биоматериала критических локусов.

Заключение

Видовой состав и уровень антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных от пациентов ОРИТ, коррелирует с таковым у штаммов, циркулирующих в больничной среде этих отделений. Персистенция антибиотикорезистентных штаммов в абиотической среде обязывает к осуществлению жесткого контроля соблюдения в ОРИТ санитарно-эпидемиологического режима, а также к разработке и внедрению в практику дополнительных мероприятий, направленных на разрыв путей передачи возбудителей нозокомиальных инфекций. Таким образом, микробиологический мониторинг, включая молекулярно-биологическую детекцию микроорганизмов, имеет важное значение для многопрофильного лечебного учреждения, в частности он позволяет на основании полученных данных анализировать закономерности распространения возбудителей, их структуру, уровни чувствительности к АМП, назначать

адекватную эмпирическую АБТ, а также планировать санитарно-противоэпидемические мероприятия для предотвращения вспышек инфекционных заболеваний внутри лечебного отделения, учреждения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 1988;10(4):677-8.
- Antimicrobial resistance. WHO Newsletter, 17 November 2021. Available at: <https://www.who.int>. Accessed: 29.08.2023.
- О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.: распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 г. № 2045-р. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266>. Ссылка активна на 29.08.2023 [O Strategii preduprezhdeniia rasprostraneniia antimikrobnnoi rezistentnosti v RF na period do 2030 g.: rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 25.09.2017 g. № 2045-r. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266>. Accessed: 29.08.2023 (in Russian)].
- Проект Глобальных исследований устойчивости к противомикробным препаратам (GRAM). Режим доступа: <https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/research/oxford/microbe/gram-project>. Ссылка активна на 29.08.2023 [Proekt Global'nykh issledovaniy ustoychivosti k protivomikrobnym preparatam (GRAM). Available at: <https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/research/oxford/microbe/gram-project>. Accessed: 29.08.2023 (in Russian)].
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 27 February. News release. Geneva. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed: 29.08.2023.
- Pelfrene E, Botgros R, Cavaleri M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):21. DOI:10.1186/s13756-021-00893-z
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(5-6):32-42 [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiot Khimioter*. 2016;61(5-6):32-42 (in Russian)].
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):42-8 [Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):42-8 (in Russian)].
- Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В., Казаков С.П. Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных COVID-19. *Медицинский вестник ГВК им. Н.Н. Бурденко*. 2021;2(4):54-8 [Esaulenko NB, Tkachenko OV, Kazakov SP. The study features the microbial landscape and resistance of microorganism in COVID-19 patients. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2021; 2(4):54-58 (in Russian)].
- Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В., и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/news/o-primeneni-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiyey-covid-19>. Ссылка активна на 29.08.2023 [Maleev VV, Zaitsev AA, Iakovlev SV, et al. O primeneni antibakterial'noi terapii u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. Available at: <https://www.rmj.ru/news/o-primeneni-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiyey-covid-19>. Accessed: 29.08.2023 (in Russian)].
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). М.: Минздрав РФ, 2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 16 (18.08.2022). Moscow: Minzdrav RF, 2022 (in Russian)].
- Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021): рекомендации МАКМАХ. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations>. Ссылка активна на 29.08.2023 [Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam (2021): rekomendatsii MAKMAKH. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations>. Accessed: 29.08.2023 (in Russian)].
- Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях: методические указания. Режим доступа: <https://base.garant.ru/4193968>. Ссылка активна на 29.08.2023 [Metody sanitarno-bakteriologicheskikh issledovaniy ob'ektov okruzhaiushchei sredy, vozdukh i kontroliia steril'nosti v lechebnykh organizatsiiakh: metodicheskie ukazaniia. Available at: <https://base.garant.ru/4193968>. Accessed: 29.08.2023 (in Russian)].
- Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modeling study. *Lancet Planet Health*. 2021;5(12):e893-e904. DOI:10.1016/S2542-5196(21)00280-1
- Иванов А.А., Куличенко Т.В. Candida auris: проблемы диагностики и лечения. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(1):20-5 [Ivanov AA, Kuluchenko TV. Candida auris: Problems in Diagnostics and Management. *Current Pediatrics*. 2020;19(1):2025 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v19i1.2081
- WHO. The Sixty-eighth World Health Assembly. Strengthening emergency and essential surgical care and anaesthesia as a component of universal health coverage. Geneva; 2015. Available at: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/REC1/A68_2015_REC1-ru.pdf. Accessed: 29.08.2023.
- Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г., и др. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях. *Медицинский алфавит*. 2018;2(35):14-9 [Esaulenko NB, Kameneva OA, Kosyakova KG, et al. Nosocomial infections and microbiological monitoring in multidisciplinary medical institutions. *Medical alphabet*. 2018;2(35):14-9 (in Russian)].
- Маркелова Н.Н., Семенова Е.Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(11-12):45-54 [Markelova NN, Semenova EF. Possible Ways to Overcome Antibiotic Resistance of Nosocomial Pathogens *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(11-12):45-54 (in Russian)].
- Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов: методические рекомендации. Режим доступа: <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2022/03/MP-ABT.pdf>. Ссылка активна на 29.08.2023 [Diagnostika i antimikrobnaiia terapiia infektsii, vyzvannykh polirezistentnymi shtammami mikroorganizmov: metodicheskie rekomendatsii. Available at: <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2022/03/MP-ABT.pdf>. Accessed: 29.08.2023 (in Russian)].
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. *РМЖ*. 2009;17(5):361-7 [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Slowly resolving/non-resolving community-acquired pneumonia. *RMJ*. 2009;17(5):361-7 (in Russian)].
- Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И., и др. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ: методические указания. М. 2010 [Kuchmin AN, Akimkin VG, Sinopalnikov AI, et al. Diagnostika, lechenie i profilaktika vnebol'nicnoi pnevmonii u voennosluzhashchikh MO RF: metodicheskie ukazaniia. Moscow. 2010 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

29.08.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

26.12.2023



OMNIDOCTOR.RU