

## ОПТИМИЗАЦИЯ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ – ПАЦИЕНТОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА

С.И. Дворак<sup>1</sup>, Д.А. Гусев<sup>1</sup>, Т.Н. Суборова<sup>2</sup>, Н.Г. Захарова<sup>1</sup>, Н.В. Сизова<sup>1</sup>, Ю.И. Буланьков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Optimization of starting empirical antibacterial therapy in patients with HIV infection – specialized hospital patients**

S.I. Dvorak<sup>1</sup>, D.A. Gusev<sup>1</sup>, T.N. Suborova<sup>2</sup>, N. G. Zakharova<sup>1</sup>, N.V. Sizova<sup>1</sup>, Yu.I. Bulan'kov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

*Цель:* провести анализ адекватности схемы эмпирической антибактериальной терапии у больных с осложненными формами ВИЧ-инфекции в специализированном стационаре и предложить комплекс мероприятий по ее оптимизации.

*Материалы и методы:* у больных ВИЧ-инфекцией в стадии прогрессирования с инфекционными осложнениями бактериальной этиологии изучены клинико-гематологическая характеристика, результаты бактериологических исследований, факторы риска инфицирования резистентными и полрезистентными возбудителями, проведена оценка адекватности эмпирической антибактериальной терапии.

*Результаты:* проведен анализ бактериальных инфекционных осложнений у 21 ВИЧ-инфицированного с поздними стадиями заболевания. Установлено, что профили стартовой АБТ только в 47% случаев совпадают с результатами антибиотикограммы. Для повышения эффективности эмпирической антибактериальной терапии разработана стратификация групп риска выявления полрезистентных бактериальных возбудителей. В основе стратификации: выраженность иммунодефицита, наличие ранее проводимой антибактериальной терапии, период и место выявления инфекционного осложнения, локализация инфекционного процесса.

*Заключение:* использование в клинической практике дифференцированного подхода к назначению антибактериальных препаратов для стартовой эмпирической терапии у больных ВИЧ-инфекцией может повысить качество лечения инфекционных осложнений у пациентов с иммуносупрессией.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, пациенты стационара, бактериальные осложнения, микробный пейзаж, резистентные бактерии, стратификация пациентов, эмпирическая антибактериальная терапия.

### Введение

ВИЧ-инфекция наносит тяжелый экономический ущерб, обусловленный затратами на диагностику, диспансеризацию, госпитализацию и ле-

### Abstract

*Objective:* to analyze the adequacy of the scheme of empirical antibiotic therapy in patients with complicated forms of HIV infection in a specialized hospital and propose a set of measures for its optimization.

*Materials and methods:* Clinical and demographic characteristics, results of bacteriological studies, risk factors of infection with resistant and multiresistant pathogens were studied in patients with HIV infection at the stage of progression with infectious complications of bacterial etiology, and the adequacy of empirical antibiotic therapy was evaluated.

*Results:* The analysis of bacterial infectious complications in 21 HIV-infected patients with advanced stages of the disease was carried out. It was established that the profiles of the starting ABT only in 47% of cases coincide with the results of the antibiogram. To increase the effectiveness of empirical antibacterial therapy, stratification of risk groups for the detection of multiresistant bacterial pathogens has been developed. The basis of stratification: the severity of immunodeficiency, the presence of previously conducted antibacterial therapy, the period and place of detection of infectious complications, the localization of the infectious process.

*Conclusion:* the use in clinical practice of a differentiated approach to the appointment of antibacterial drugs for starting empirical therapy in patients with HIV infection can improve the quality of treatment of infectious complications in patients with immunosuppression.

**Key words:** HIV infection, hospital patients, bacterial complications, microbial landscape, resistant bacteria, stratification of patients, empirical antibacterial therapy.

чение больных. Общее число россиян, живущих с ВИЧ-инфекцией, приблизилось к 1 млн и составило в 2018 г. 998 тыс. человек [1]. Следует отметить, что в последние годы отмечается значительный рост

числа больных с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях болезни, растет потребность в стационарной помощи для ВИЧ-инфицированных взрослых, подростков и детей. Оказание медицинской помощи в стационарных условиях больным ВИЧ-инфекцией осуществляется по медицинским показаниям (тяжелое и среднетяжелое течение ВИЧ-инфекции; необходимость дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных исследований для проведения дифференциальной диагностики: назначения или возобновление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), отсутствие клинического эффекта от лечения, проводимого в амбулаторных условиях). ВИЧ-инфекция на стадии глубокой иммуносупрессии тесно связана с развитием заболеваний, вызываемых условно-патогенными возбудителями [2, 3]. Кроме того, часть пациентов могут иметь в анамнезе повторные госпитализации и использование антибактериальных препаратов, что повышает риск инфицирования резистентными и полирезистентными возбудителями. Развитие инфекционных осложнений (ИО) у больных с тяжелым иммунодефицитом повышает риск летального исхода, требует незамедлительного лечения, поэтому стартовая антибактериальная терапия (АБТ) носит характер эмпирической [4]. Адекватная эмпирическая АБТ предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекционного процесса данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Этот подход, предложенный в национальных клинических рекомендациях [5], был адаптирован нами для пациентов с иммуносупрессией, вызванной ВИЧ-инфекцией.

**Цель исследования** – провести анализ адекватности схемы эмпирической АБТ у больных с осложненными формами ВИЧ-инфекции в специализированном стационаре и предложить комплекс мероприятий по ее оптимизации.

#### Материалы и методы

Исследование проводилось в специализированном стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Ретроспективно выполнен анализ 45 историй болезни пациентов, у которых имелись клинические признаки наличия ИО. У пациентов проводили отбор клинического материала, выполняли бактериологические исследования, назначали эмпирическую АБТ и при необходимости корректировали схему АБТ на основании полученных результатов.

Изучали клинико-демографические данные пациентов, наличие сопутствующей патологии, степень иммунодефицита, сведения о предшествующей

госпитализации в последние 3–6 месяцев и АБТ в последние 90 дней, условия возникновения и нозологические формы осложнения.

Клинический диагноз бактериального осложнения был установлен у 21 больного. Проводили оценку соответствия эмпирической АБТ и результатов бактериологических исследований этой группы пациентов, полученные данные использовали для разработки клинического протокола стартовой (эмпирической) АБТ пациентов стационара.

Был проанализирован спектр возбудителей (26 клинических изолятов), выделенных от пациентов с клиническим диагнозом бактериальной инфекции. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора Vitek-2 (bioMerieux, Франция). Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом, результаты оценивали на основании критериев интерпретации, представленных в отечественных рекомендациях [6]. Бактериологические исследования выполняли в Центре доказательной медицины (Санкт-Петербург). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Excel 2010 for Windows.

#### Результаты и обсуждение

Исследуемую группу составили пациенты в возрасте от 21 до 61 года (средний возраст  $40,4 \pm 1,3$  года), среди них было 26 (57,8%) мужчин и 19 (42,2%) женщин. Основным диагнозом у 43 пациентов была ВИЧ-инфекция, у двоих – обострение хронического гепатита С (табл. 1). На момент госпитализации преобладала 4В стадия ВИЧ-инфекции, диагностированная у 30 (69,8%) пациентов. У 10 (23,3%) пациентов установлена стадия 4Б, у 2 (4,7%) – 4А и у 1 (2,3%) – острая ВИЧ-инфекция стадии 2В с вторичными проявлениями. У 88,4% пациентов ( $n = 38$ ) ВИЧ-инфекция была в фазе прогрессирования и только 5 (11,6%) больных находились в фазе ремиссии на АРТ. Клиника вторичных заболеваний отмечена у 5 (11,6%) пациентов. На момент госпитализации средний уровень РНК ВИЧ в крови пациентов составлял  $6,1 \log_{10} \pm 5,6 \log_{10}$  коп/мл, средний показатель CD4-лимфоцитов –  $186,80 \pm 39,85$  кл/мкл, что свидетельствовало о выраженной иммуносупрессии.

Клинический диагноз бактериального осложнения был установлен у 21 больного. Из них основную группу составили пациенты с инфекциями нижних дыхательных путей ( $n = 14$ ). Инфекции мочевыводящих путей были диагностированы у 5 пациентов, у 2 пациентов имелись инфекции кожи и мягких тканей (табл. 2).

Спектр возбудителей, выделенных от больных с установленным диагнозом, был разнообразным и включал представителей 12 видов (табл. 3).

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=45)

Показатели		Значения Абс. число (%)
Возраст (лет), M ± m		40,4±1,3
Пол	Мужчины, n (%)	26 (57,8)
	Женщины, n (%)	19 (42,2)
Основной диагноз	ВИЧ-инфекция, n (%)	43 (95,6)
	ХВГС, n (%)	2 (4,4)
Стадия ВИЧ-инфекции	2В, n (%)	1 (2,3)
	4А, n (%)	2 (4,7)
	4Б, n (%)	10 (23,3)
	4В, n (%)	30 (69,8)
Опportunистические заболевания	Пневмоцистная пневмония	2
	CMV-пневмонит	1
	Сальмонеллезная септицемия	1
	Саркома Капоши	1
	Всего	5 (11,6)
Среднее количество CD4-лимфоцитов (клеток / мл)		186,80±39,85
РНК-ВИЧ < 50 копий/мл		5 (11,6%)
РНК-ВИЧ > 50 копий/мл		40 (88,4%)
Средний уровень РНК-ВИЧ (копий/мл)		6,1log10±5,6 log10
Имели опыт ВААРТ	Ремиссия на АРТ, прогрессия на АРТ, прервана АРТ	22 (51,2)
	Наивные больные	21 (48,8)
Ко-инфекция ВИЧ + ХВГ, n (%)		33 (76,7)
Сопутствующие соматические заболевания, n (%)		17 (39,5)

Таблица 2

## Характеристика локализации инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование (n=21)

Характеристика инфекции	Нозология	Значения, абс. число (%)
Инфекции нижних дыхательных путей (n = 14; 66,7%)	Пневмония	11 (52,4)
	Хронический бронхит (обострение)	3 (14,3)
Инфекции мочевыводящих путей (n = 5; 23,8%)	Хронический пиелонефрит (обострение)	3 (14,3)
	Хронический цистит (обострение)	2 (9,5)
Инфекции кожи и мягких тканей (n = 2; 9,5%)	Инфицированная рана плеча	1 (4,7)
	Инфильтрат ягодичной области	1 (4,7)

Таблица 3

**Спектр возбудителей, выделенных у ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническим диагнозом бактериальной инфекции (n=21)**

Микроорганизм	Количество изолятов	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	38,5
<i>Escherichia coli</i>	3	11,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	11,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	7,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,8
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	3,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	3,8
<i>Citrobacter freundii</i>	1	3,8
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	3,8
<i>Serratia marcescens</i>	1	3,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3,8
Всего	26	100

В микробном пейзаже возбудителей бактериальных осложнений преобладали грамотрицательные микроорганизмы, которые составили 80,8% (n = 21) от общего числа выделенных штаммов. Среди них преобладали энтеробактерии, удельный вес которых составлял две трети от числа грамотрицательных бактерий (61,5%; n = 16) и был немногим более половины от общего числа выделенных микроорганизмов. Наиболее распространенной оказалась *Klebsiella pneumoniae* (n = 10), доля которой составила 38,5% от общего количества штаммов. Удельный вес других микроорганизмов был ниже: так, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* – по 11,5%, *Pseudomonas aeruginosa* – 7,7%. Остальные 8 видов бактерий были выделены в единичных случаях, удельный вес каждого из них не превышал 4%. Таким образом, структура возбудителей бактериальных осложнений была крайне разнообразной с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно энтеробактерий.

Анализ структуры антибактериальных препаратов, использовавшихся для эмпирической АБТ, показал, что на старте лечения использовались антибиотики 6 разных классов. Наиболее часто назначались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – 11 больным (52,3%), почти каждому третьему пациенту (n = 6; 28,5%) – фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин). Защищенные аминопенициллины (амок-

сциллин/клавуланат), линкозамиды (клиндамицин), гликопептиды (ванкомицин), тетрациклины (тигекцилин) назначались в единичных случаях, удельный вес каждого составлял 4,8%.

Сравнительный анализ антибиотикограмм выделенных возбудителей и препаратов, назначенных в режиме эмпирической АБТ, показал, что у 10 больных после получения результатов бактериологического исследования не требовалось корректировать схему лечения. У остальных пациентов (n = 11) было выявлено несоответствие назначенного препарата и спектра чувствительности возбудителя к антибиотику. Таким образом, средний показатель совпадения результатов антибиотикограммы с назначенной эмпирической АБТ составил 47,6%. Полученные результаты послужили поводом для подробного анализа причин неадекватности схемы эмпирической антимикробной терапии.

Выраженная иммуносупрессия в сочетании с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей ИО бактериальной этиологии была отмечена у 18 пациентов из числа ВИЧ-инфицированных, имевших ИО (табл. 4).

Таблица 4

**Факторы риска наличия полирезистентных возбудителей бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных с ИО (n=21)**

Фактор риска наличия полирезистентных возбудителей	Значения абс. ч. (%)
Перевод из другого стационара	2 (9,5)
Имелись данные о госпитализации в предшествующие 3 – 6 месяцев	9 (42,9)
Имелись данные об антибактериальной терапии за последние 90 дней	7 (33,3)
Пациенты с количеством CD4-клеток менее 200 клеток /мл	17 (80,9)
Пациенты с тяжелой ко-инфекцией ХВГ (сопутствующим циррозом печени или гепатокарциномой)	13 (61,9)

Признаки ИО у больных, госпитализируемых в стационар, могут быть диагностированы уже в амбулаторных условиях. Больные с тяжелым течением ВИЧ-инфекции могут поступить в специализированный стационар с бактериальным осложнением переводом из другого лечебно-диагностического учреждения (ЛПУ). Кроме того, ИО может развиваться у пациента, уже находящегося на стационарном лечении. В первом случае наиболее вероятными будут внебольничные возбудители, во втором – микроорганизмы других стационаров, в третьем – микроорганизмы стационара, в котором лечится пациент.

В соответствии с литературными данными [5] рекомендуется относить пациентов к одному из трех типов в зависимости от наличия факторов риска участия в развитии ИО бактериальных возбудителей, устойчивых к антибиотикам. Так, к первому типу относят пациентов, не имеющих факторов риска, ко второму – имеющих в анамнезе обращение за медицинской помощью в течение последних 6 месяцев и получавших АБТ в последние 90 дней. К III типу относят пациентов, имеющих в анамнезе неоднократные госпитализации и/или неэффективные курсы АБТ. В соответствии с данными рекомендациями мы разделили пациентов на группы, а затем в каждой группе изучили свойства возбудителей ИО и провели оценку совпадения препаратов стартовой антибактериальной терапии и результатов бактериологического исследования.

В данном исследовании к I типу были отнесены 3 пациента, не имевших факторов риска, с осложнениями, развившимися вне стационара (группа 1). От пациентов этой группы были выделены традиционные для внебольничных инфекций микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*), стартовая антибактериальная терапия цефтриаксоном была адекватна у всех больных (табл. 5).

У части пациентов остальных групп после получения результатов бактериологического исследования потребовалась коррекция схемы терапии. Так, во вторую группу были включены 5 пациентов II типа с ИО, впервые выявленными при госпитализации. От пациентов этой группы были выделены возбудители, которые характеризовались высокой частотой природной и приобретенной устойчивости к антибиотикам, назначенным на старте лечения: *K. pneumoniae* (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемаз), *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *S. aureus* (MRSA). Несоответствие результатов бактериологического исследования и антибиотиков, назначенных в режиме эмпирической АБТ, привело к необходимости коррекции схемы лечения у 80% больных этой группы (табл. 6).

Третью группу составили 12 пациентов с ИО, развившимися в период лечения в стационаре, а также 1 пациентка, поступившая в отделение реанимации и интенсивной терапии (пациенты III типа [5]). Спектр возбудителей бактериальных инфекций у этих больных включал полирезистентные штаммы *K. pneumoniae* (продуценты БЛРС и карбапенемаз), *E. coli* (продуценты БЛРС), *S. marcescens* (продуцент БЛРС), *S. haemolyticus* (MRCNS), *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (табл. 7).

Таблица 5

## Адекватность стартовой АБТ у больных 1-й группы

Диагноз	Выделенные возбудители	Стартовая АБТ	Чувствительность возбудителя к препарату
Внебольничная пневмония	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефтриаксон	Чувствительный
Внебольничная пневмония	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Левифлоксацин	Чувствительный
Инфицированная рана правого плеча	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ципрофлоксацин	Чувствительный

Таблица 6

## Адекватность стартовой АБТ у больных 2 группы

Клинический диагноз	Выделенные возбудители	Стартовая АБТ	Чувствительность возбудителя к препарату
Двусторонняя мелкоочаговая бронхоневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Цефтриаксон	Устойчивый
Двусторонняя пневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Продуцент карбапенемаз	Цефтриаксон	Устойчивый
Внебольничная пневмония	<i>Enterobacter asburiae</i>	Цефтриаксон	Чувствительный
Хронический бронхит (обострение)	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Цефтриаксон	Устойчивый
Двусторонняя деструктивная пневмония	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Левифлоксацин	Устойчивый
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Левифлоксацин	Чувствительный

## Адекватность стартовой АБТ у больных 3-й группы

Клинический диагноз	Выделенные возбудители	Стартовая АБТ	Чувствительность возбудителя к препарату
Хронический пиелонефрит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Амоксициллин/ клавуланат	Чувствительный
Хронический пиелонефрит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Цефтриаксон	Устойчивый
Хронический пиелонефрит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i> БЛРС	Цефтриаксон	Устойчивый
Хронический цистит, обострение	<i>Escherichia coli</i>	Норфлоксацин	Чувствительный
Хронический цистит, обострение	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Тигециклин	Умеренно-чувствительный
Правосторонняя нижнедолевая пневмония	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	Чувствительный
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ципрофлоксацин	Устойчивый
	<i>Citrobacter freundii</i>	Ципрофлоксацин	Чувствительный
Правосторонняя нижнедолевая пневмония	<i>Serratia marcescens</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефтриаксон	Чувствительный
Септическая пневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i> продуцент карбапенемаз	Цефтриаксон	Устойчивый
Пневмония	<i>Acinetobacter baumannii</i> продуцент карбапенемаз	Цефтриаксон	Устойчивый
Бронхит	<i>Escherichia coli</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
Пневмония	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Клиндамицин	Устойчивый
Бронхопневмония	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
	<i>Escherichia coli</i>	Цефтриаксон	Устойчивый
Инфильтрат правой ягочичной области	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Ципрофлоксацин	Устойчивый

По продолжительности стационарного лечения до развития клинических признаков бактериального осложнения пациенты III типа подразделялись на два подтипа: IIIa, находившихся на лечении до 7 суток, и IIIб, у которых ИО развились в более поздние сроки. ВИЧ-инфицированные, отнесенные к подтипу IIIa, составили подгруппу 3а (n = 3), а отнесенные к подтипу IIIб – подгруппу 3б (n = 10). У пациентов разных подгрупп были выявлены различия по степени соответствия результатов бактериологического исследования назначенной АБТ. Так, стартовая АБТ не потребовала смены у 30% пациентов подгруппы 3а, а также у 45% – подгруппы 3б. Таким образом, было установлено, что соответствие стартовой антибактериальной терапии результатам бактериологического исследования составило от 20 до 100% в разных группах пациентов (табл. 8).

В настоящее время проблема глобального распространения полирезистентных возбудителей, особенно грамотрицательных бактерий, приобрела черты национальной угрозы для Российской Федерации. Так, по данным исследования «МАРАФОН», выявлена крайне высокая распространенность устойчивости к современным

цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>75%) и прежде всего у *K. pneumoniae*, что исключает возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae* [7]. Частота выделения грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, достигла 60% [8]. Неоднократные госпитализации лиц с иммунодефицитом могут способствовать контаминации пациентов полирезистентной микрофлорой, способной вызвать тяжелые ИО [9]. В связи с этим особую актуальность приобретает рациональное назначение антимикробных препаратов с учетом вероятной устойчивости возбудителя. Эмпирическая АБТ у больных ВИЧ-инфекцией должна быть основана на стратификации пациентов по риску инфицирования полирезистентными возбудителями и локализации ИО (табл. 9). Так, перечень антибактериальных препаратов, которые могут быть рекомендованы для лечения ИО дыхательных путей и легких, различается у пациентов разных групп. Повышение риска участия в развитии осложнений полирезистентных возбудителей определяет необходимость назначения все более активно действующих препаратов широкого профиля (табл. 10).

Таблица 8

**Соответствие стартовой АБТ и результатов бактериологического исследования  
в группах пациентов (n=21)**

Стратификация пациентов по риску наличия полирезистентных возбудителей	1 группа (n=3)	2 группа (n=5)	3 группа (n=13)	
			подгруппа 3а	подгруппа 3б
Нозологическая форма бактериальной инфекции	Внебольничная пневмония, инфицированная рана плеча	Бронхопневмония, деструктивная пневмония, хронический бронхит (обострение)	Хронический пиелонефрит, хронический цистит (обострение), пневмония	Хронический пиелонефрит, хронический цистит, (обострение), бронхопневмония, септическая пневмония
Возбудители	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i> (продуценты БЛРС и карбапенемаз), <i>S. aureus</i> (MRSA), <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	<i>K. pneumoniae</i> (продуценты БЛРС), <i>E. coli</i> , <i>A. baumannii</i> (продуцент карбапенемаз)	<i>K. pneumoniae</i> (продуценты БЛРС и карбапенемаз), <i>E. coli</i> (продуцент БЛРС), <i>A. baumannii</i> (продуцент карбапенемаз), <i>S. marcescens</i> (продуцент БЛРС), <i>S. haemolyticus</i> (MRCNS), <i>P. aeruginosa</i>
АБТ, назначаемые в схеме эмпирической АБТ	Цефтриаксон, левофлоксацин, ципрофлоксацин	Цефтриаксон, левофлоксацин	Норфлоксацин, цефтриаксон	Цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, норфлоксацин, ципрофлоксацин, клиндамицин, тигециклин
Соответствие эмпирической АБТ и результатов бактериологического исследования	100%	20%	30%	45%

Таблица 9

**Стратификация ВИЧ-инфицированных пациентов с ИО по риску инфицирования полирезистентными возбудителями**

Признак	ВИЧ-инфицированные пациенты с ИО			
	I типа	II типа	IIIа типа	IIIб типа
Характер инфекции	Внебольничная без факторов риска	Внебольничная, тип с «внешними» факторами риска БЛРС или ПРВ	Нозокомиальная без «внешних» факторов риска	Нозокомиальная с «внутренними» факторами риска ПРВ
Контакт с ЛПУ	Не было стационарного лечения в течение последних 3 мес.	Неоднократные госпитализации, перевод из другого стационара	Длительность нахождения в стационаре ≤7 дней (вне ОРИТ)	Длительные повторные госпитализации, длительность нахождения в стационаре >7 дней, (нахождение в ОРИТ)
Предшествующая АБТ	Не было	Предшествующая терапия цефалоспорины III поколения или фторхинолонами	Не получали АБТ	Неэффективная предшествующая АБТ. Повторные курсы несколькими АМП
Дополнительные факторы риска	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования; уровень CD4 < 200 кл/мкл	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования; CD4 < 200 кл/мкл	ВИЧ-инфекция в стадии прогрессирования; уровень CD4 < 200 кл/мкл; Факторы риска MRSA <sup>1</sup> ; <i>P. aeruginosa</i> <sup>2</sup> ; карбапенем-устойчивых энтеробактерий <sup>3</sup>
Риск наличия резистентности бактерий	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС, MRSA, НФГОБ	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС, карбапенемаз, НФГОБ продуценты карбапенемаз, MRSA

<sup>1</sup> Факторы риска MRSA: наличие внутрисосудистого катетера; назальное носительство MRSA; в/в наркоманы;

<sup>2</sup> Факторы риска *P. aeruginosa*: нахождение в ОРИТ; ИВА дольше 4 суток; наличие бронхоэктазов, муковисцидоза; наличие уретрального катетера; <sup>3</sup> Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий (предшествующая терапия карбапенемами, высокий уровень энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы.

Спектр препаратов, предназначенных для лечения инфекций мочевыводящих путей, также различался у пациентов разных типов (табл. 11).

Дифференцированный подход к выбору препаратов для стартовой АБТ может способствовать более эффективной терапии ИО, так как сокращает её длительность, улучшает течение основного заболевания, препятствует распространению устойчивых бактерий в стационарах [10, 11]. Микробный пейзаж стационара постоянно изменяется, поэтому рекомендации по эмпирической АБТ у пациентов с иммуносупрессией, вызванной ВИЧ-инфекцией и ИО, имеющих различные факторы риска полирезистентности возбудителей, требуют периодического обновления.

### Заключение

Таким образом, спектр возбудителей бактериальных осложнений у ВИЧ-инфицированных больных был разнообразным с превалированием грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно энтеробактерий. Наиболее распространенным возбудителем инфекционных осложнений оказалась *Klebsiella pneumoniae*. Профили стартовой АБТ только в 47% случаев совпадали с результатами антибиотикограммы. Факторами риска участия полирезистентных возбудителей в развитии ИО у ВИЧ-инфицированных больных можно считать выраженность иммунодефицита, наличие ранее проводимой антибактериальной

Таблица 10

### Выбор стартовой АБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей с учетом стратификации по риску наличия полирезистентных возбудителей

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИО нижних дыхательных путей			
I типа	II типа	III типа	
		подтипа IIIa	подтипа IIIб
Антистрептококковые цефалоспорины III поколения <sup>1</sup> Ингибиторозащищенные аминопенициллины <sup>2</sup> Фторхинолоны <sup>3</sup>	Ингибиторозащищенные Аминопенициллины <sup>1</sup> Карбапенем без антисинегнойной активности <sup>4</sup> Фторхинолоны <sup>3</sup>	Карбапенем II группы <sup>5</sup> Ингибиторозащищенные аминопенициллины <sup>2</sup> Ингибиторозащищенные цефалоспорины <sup>6</sup> При риске MRSA к любой терапии добавить Линезолид или Ванкомицин или Телаванцин	Карбапенем II группы <sup>5</sup> ; Ингибиторозащищенные Цефалоспорины <sup>6</sup> Ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью <sup>7</sup> При риске MRSA к любой терапии добавить Линезолид или Ванкомицин или Телаванцин При наличии факторов риска карбапенем-резистентных энтеробактерий – проводить комбинированную терапию Карбапенемом II группы в максимальной дозе, Колистином (или Тигециклином) ± Аминогликозидом

<sup>1</sup>Цефотаксим, Цефтриаксон; <sup>2</sup>Амоксициллин/клавуланат, Ампициллин/сульбактам; <sup>3</sup>Левифлоксацин, Моксифлоксацин; <sup>4</sup>Эртапенем; <sup>5</sup>Имипенем, Меропенем, Дорипенем; <sup>6</sup>Цефоперазон/сульбактам; <sup>7</sup>Пиперациллин/тазобактам.

Таблица 11

### Выбор стартовой АБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с инфекцией мочевыводящих путей с учетом стратификации по риску наличия полирезистентных возбудителей

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИО мочевыводящих путей			
I типа	II типа	III типа	
		подтипа IIIa	подтипа IIIб
При инфекциях верхних отделов мочевых путей антистрептококковые цефалоспорины III поколения <sup>1</sup> ; аминогликозиды <sup>2</sup> ; фторхинолоны <sup>3</sup> ; ингибиторозащищенные аминопенициллины <sup>4</sup> При инфекциях нижних отделов мочевых путей (цистит, уретрит): нитрофураны; цефалоспорины II поколения <sup>5</sup> ; норфлоксацин, фосфомицин трометамол	Карбапенем без антисинегнойной активности <sup>6</sup> ; фосфомицин; ингибиторозащищенные цефалоспорины <sup>7</sup>	Карбапенем без антисинегнойной активности <sup>6</sup> ; ингибиторозащищенные цефалоспорины <sup>7</sup> ; фосфомицин в/в; нитрофураны ± амикацин; фосфомицин	Карбапенем II группы <sup>8</sup> ; ингибиторозащищенные цефалоспорины <sup>7</sup> ± амикацин; колистин + амоксициллин/клавуланат или левифлоксацин

<sup>1</sup>Цефотаксим, Цефтриаксон; <sup>2</sup>Гентамицин; <sup>3</sup>Левифлоксацин, Офлоксацин; <sup>4</sup>Амоксициллин/клавуланат; <sup>5</sup>Цефиксим, Цефтибутен; <sup>6</sup>Эртапенем; <sup>7</sup>Цефоперазон/сульбактам, Цефтазидим/авибактам; <sup>8</sup>Имипенем, Меропенем, Дорипенем.



терапии, период и место выявления инфекционного осложнения, локализацию инфекционного процесса. Использование в клинической практике дифференцированного подхода к назначению антибактериальных препаратов для стартовой эмпирической терапии у больных ВИЧ-инфекцией может повысить качество лечения инфекционных осложнений у пациентов с иммуносупрессией.

#### Литература

1. Справка Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 23.11.2018. — URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
3. Дворак, С.И. Определение и мониторинг устойчивости к антибиотикам бактерий, выделенных у больных ВИЧ-инфекцией / С.И. Дворак [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 106.
4. Manno D. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis / D. Manno, M. Puoti, L. Signorini et al. // Infection. — 2009. Aug; 37(4):334-9.
5. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи / Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. — М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с.
6. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Клинические рекомендации. — М. МАКМАХ, 2015. — <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
7. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2017. — Т. 19, № 1. — С. 49–56.
8. Суборова, Т.Н. Распространенность устойчивости к меропенему у грамотрицательных бактерий, выделенных из крови пациентов многопрофильного военно-медицинского стационара / Т.Н. Суборова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — Т. 18, № 2, прил. 1. — С. 41.
9. Полухина, О.В. Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени / О.В. Полухина, Д.А. Гранов, Т.Н. Суборова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2012. — Т. XIV, № 4. — С. 27–32.
10. Гусаров, В.Г. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2014. — Т. 9 (3). — С. 108–112.
11. Гусаров, В.Г. Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / В.Г. Гусаров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — Т. 20 (5). — С. 11–18.

#### References

1. Spravka Federal'noj sluzhby' po nadzoru v sfere zashhity' prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka ot 23.11.2018. URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>.
2. Dzh. Bartlett, Dzh. Gallant, P. Fam. Klinicheskie aspekty' VICH-infekcii. 2009–2010. — М.: R.Valent, 2010. — 490 s.
3. Dvorak, S.I. Opredelenie i monitoring ustojchivosti k antibiotikam bakterij, vy'delenny'x u bol'ny'x VICH-infekciej /S.I. Dvorak, N.G. Zaxarova, E.V. Stepanova, V.V. Rassoxin // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2014. — Т.6, №4. — С. 106.
4. Manno D. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis / D. Manno, M. Puoti, L. Signorini et al. // Infection. — 2009. Aug; 37(4):334-9.
5. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnaj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi /Rossijskie klinicheskie rekomendacii /Pod red. S. V. Yakovleva, N. I. Briko, S. V. Sidorenko, D. N. Procenko. — М.: Izdatel'stvo «Pero», 2018. — 156 s.
6. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam //Klinicheskie rekomendacii. — М. МАКМАХ, 2015. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>
7. Suxorukova, M.V. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'ny'x shtammov Enterobacteriaceae v stacionarax Rossii: rezul'taty' mnogocentrovogo e'pidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013-2014 / M.V. Suxorukova [i dr.] //Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya. — 2017. — Т.19, №1. — С. 49-56.
8. Suborova, T.N. Rasprostranennost' ustojchivosti k meropenemu u gramotriczatel'ny'x bakterij, vy'delenny'x iz krovi pacientov mnogoprofil'nogo voenno-medicinskogo stacionara /T.N. Suborova [i dr.] //Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya. — 2016. — Т.18, №2, pril. 1. — С. 41.
9. Poluxina, O.V. Chastota razvitiya i svojstva vozбудitelej infekcionny'x oslozhnenij u pacientov, perenessih ortotopicheskuyu transplantaciju pečeni / O.V. Poluxina, D.A. Granov, T.N. Suborova // Vestnik transplantologii i iskusstvenny'x organov. — 2012. — Т. XIV, № 4. — С.27-32.
10. Gusarov, V.G. Antibiotikorezistentnost': puti resheniya problemy' v mnogoprofil'nom stacionare / V.G. Gusarov, M.N. Zamyatin, B.A. Teply'x, I.V. Oprishhenko, N.M. Gogiberidze, E.E. Nesterova, N.N. Lashenkova // Vestnik Nacional'nogo mediko-xirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. — 2014. — Т.9 (3). — С.108-112.
11. Gusarov, V.G. Izmenenie antibiotikorezistentnosti nozokomial'noj mikroflory: rezul'taty' vnedreniya strategii kontrolya antimikrobnaj terapii v mnogoprofil'nom stacionare / V.G. Gusarov, E.E. Nesterova, N.N. Lashenkova, N.V. Petrova, N.A. Silaeva, A.B. Terticzkaya, B.A. Teply'x, Yu.I. Goroxovatskij, M.N. Zamyatin //E'pidemiologiya i infekcionny'e bolezni. — 2015. — Т. 20 (5). — С.11-18.

Авторский коллектив:

Дворак Светлана Ивановна — врач-эпидемиолог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-908-62-29, e-mail :sdvorac@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)786-35-55

*Суборова Татьяна Николаевна* — старший научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.б.н.; тел.: +7-911-988-86-70, e-mail: microbiologMA@list.ru

*Захарова Наталья Георгиевна* — клинический фармаколог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)251-08-35

*Сизова Наталья Владимировна* — заместитель главного врача Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: +7-911-723-12-54, e-mail: natalia\_v\_sizova@mail.ru

*Буланьков Юрий Иванович* — заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-244-39-92, e-mail: dr.bulankov@mail.ru