

Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара

© Бутранова О. И.^{1,2}, Зырянов С. К.^{1,2,3}, Горбачева А. А.^{1,2}, Пуцман Г. А.^{2,3}

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² — ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация

³ — ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Нозокомиальные инфекции являются распространённым осложнением, возникающим у пациентов, проходящих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Микроорганизмы, характеризующимися множественной лекарственной устойчивостью, являются одним из значимых факторов риска летального исхода у данной категории больных. **Цель.** Изучение структуры возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ и параметров их антибиотикорезистентности. **Материалы и методы.** Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование медицинской документации взрослых пациентов с диагностированной в ОРИТ инфекцией, проходивших лечение в ГКБ № 24 ДЗМ в период 20.08.2022 — 31.07.2023 (199 историй болезни, ИБ). В анализ (пол, возраст пациентов, локализация инфекционного процесса, данные о структуре возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам) включали ИБ с данными о бактериальном посеве ($n=141$). **Результаты.** В структуре возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ преобладает грамотрицательная микрофлора (54 %). Среди возбудителей с клинически значимым ростом основными являлись *K. pneumoniae* (22 %), *Candida* spp. (20 %) и *Staphylococcus* spp. (19 %). *K. pneumoniae* характеризовалась резистентностью к бета-лактамам, аминогликозидам, левофлоксацину, наибольшая чувствительность отмечалась к колистину, 88,9 %. Кандиды были в абсолютном большинстве чувствительными ко всем использованным препаратам. Среди стафилококков чаще всего встречался *S. aureus* (70 % резистентность к ампициллину и цефокситину). **Заключение.** В структуре возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ было выявлено доминирование таких представителей ESKAPE (наиболее прогностически важных микроорганизмов: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), как *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. Для всех указанных микроорганизмов за исключением стафилококков был продемонстрирован высокий уровень антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; грамотрицательная микрофлора; пациенты в критических состояниях; *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Бутранова О. И., Зырянов С. К., Горбачева А. А., Пуцман Г. А. Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):4–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-4-14>

Поступила: 18.10.2023. **В доработанном виде:** 21.11.2023. **Принята к печати:** 28.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Analysis of the infectious agent's structure and antibiotic resistance parameters in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital

© Olga I. Butranova^{1,2}, Sergey K. Zyryanov^{1,2,3}, Anastasia A. Gorbacheva^{1,2}, Gleb A. Putsman^{2,3}

¹ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² — Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ — City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. Nosocomial infections are a common complication in patients treated in the intensive care unit (ICU). Microorganisms with multidrug resistance are one of the significant risk factors for death in this category of patients. **Aim.** To study structure of infectious agents in ICU patients and parameters of their antibiotic resistance. **Materials and methods.** Retrospective pharmacoepidemiological study of medical records of adult patients with infections diagnosed in ICU who were treated in City Clinical Hospital No. 24 of the Department of Health (Moscow, Russian Federation) in the period 08/20/2022 — 07/31/2023 ($n=199$). The analysis (gender, age of patients, localization of the infectious process, data on the structure of pathogens and sensitivity to antibacterial drugs) included records with data on bacterial culture ($n=141$).

Results. In the structure of pathogens detected in ICU patients, gram-negative microflora predominated (54 %). Among the pathogens with a clinically significant growth, leaders were *K. pneumoniae* (22 %), *Candida* spp. (20 %) and *Staphylococcus* spp. (19 %). *K. pneumoniae* was characterized by resistance to beta-lactams, aminoglycosides, and levofloxacin, the highest susceptibility was reported to colistin, 88.9 %. *Candida* spp. was overwhelmingly susceptible to all drugs used. Among Staphylococcaceae, *S. aureus* was the most common (70 % resistance to ampicillin and ceftazidime). **Conclusion.** In the structure of infectious agents detected in ICU patients, a predominance of ESKAPE pathogens (the most prognostically important microorganisms: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) was observed, including *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. For all these microorganisms, except for Staphylococcaceae, a high level of antibiotic resistance was demonstrated.

Keywords: antibiotic resistance; gram-negative microflora; critically ill patients; *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Butranova OI, Zyryanov SK, Gorbacheva AA, Putsman GA. Analysis of the infectious agent's structure and antibiotic resistance parameters in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-4-14>

Received: 18.10.2023. **Revision received:** 21.11.2023. **Accepted:** 28.11.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Пациенты, находящиеся в ОРИТ, характеризуются высоким риском развития инфекций нижних отделов дыхательных путей (ИНДП), мочевыводящих путей (ИМВП) и катетер-ассоциированных инфекций (КАИ), что связано с широким использованием инвазивных процедур у данного контингента больных. Распространённость инфекций в ОРИТ в РФ по данным исследования ЭРГИНИ 2013 составила 26,28% [1]. Уже через двое суток пребывания в ОРИТ (отчёт Европейского центра профилактики и контроля заболеваний за 2018 год) минимум одна внутрибольничная инфекция выявляется у 7,4% пациентов [2]. Результаты клинических исследований, посвящённых изучению инфекций в ОРИТ, свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы для мирового здравоохранения. Доля пациентов с подтверждёнными инфекциями в ОРИТ может составлять от 27,9% (анализ практики одного госпиталя в Северной Индии) [3] до 56% (данные 1150 клинических центров 88 стран, исследование EPIC III) [4]. По данным Vincent JL et al. (2020 г.) наибольшая распространённость инфекций в ОРИТ характерна для стран азиатского региона и Ближнего Востока — 60% [4]. Общая частота инфекций в ОРИТ согласно данным национального ретроспективного исследования в Иране составила 96,61 на 1000 пациентов или 16,82 на 1000 пациенто-дней [5].

Инфекции значительно увеличивают длительность госпитализации в целом и пребывания в ОРИТ в частности, потребность в дополнительных инвазивных процедурах и большем объёме фармакотерапии. По данным регистра респираторной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (RETAS) инфекционные осложнения при искус-

ственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ассоциировались со статистически значимым увеличением длительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ и более высокой летальностью ($p < 0,001$) [6]. По данным E Silva LGA et al. (2023 г.) отношение шансов (ОШ) летального исхода при наличии инфекции составило для пациентов в ОРИТ 4,305 (95% доверительный интервал, ДИ: 3,195–5,912, $p < 0,001$) [7]. Анализ 210 исследований (с 1985 по 2021 год) обнаружил тенденцию роста среднего показателя смертности среди пациентов ОРИТ, находившихся на ИВЛ, при этом данные большинства исследований демонстрировали значение летальности, находящееся в пределах от 15 до 30% [8].

Значимый вклад в рост показателей смертности вносит рост удельной доли резистентных микроорганизмов в структуре возбудителей инфекций в ОРИТ [3].

Изучение микробного профиля пациентов в ОРИТ и показателей антибиотикорезистентности возбудителей является актуальной задачей, направленной на оптимизацию фармакотерапии данного контингента пациентов и улучшение исходов.

Цель исследования / The purpose of research: изучение структуры возбудителей инфекций у пациентов в ОРИТ и параметров их антибиотикорезистентности.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн — ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование медицинской документации взрослых пациентов с диагностированной в ОРИТ инфекцией, проходивших лечение в ГКБ №24 ДЗМ в период 20.08.2022–31.07.2023. Критерии включения: наличие диагноза, подтверждающего инфекционное заболевание, установленного во время пребывания

пациента в ОРИТ. Критерии невключения: установление диагноза инфекционного заболевания до момента госпитализации в ОРИТ. Методом случайных чисел было выбрано 199 историй болезни (ИБ), среди которых в анализ были включены те, где присутствовали данные о бактериальном посеве ($n=141$). Анализировали характеристики пациентов (пол, возраст, локализация инфекционного процесса), а также данные о структуре возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), присутствовавшие в медицинской документации. Исходная идентификация микроорганизмов в лаборатории осуществлялась методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация). Чувствительность к АБП определялась автоматизированным диско-диффузионным методом. Клинически значимый рост микроорганизмов устанавливался в следующих случаях:

- $>10^5$ КОЕ/мл для образцов мокроты;
- $>10^5$ КОЕ/мл для образцов мочи;
- $>10^5$ КОЕ/мл для образцов смывов с поверхности кожи и ран;
- $>10^4$ КОЕ/мл для образцов аспирата из бронхов, бронхоальвеолярного лаважа;

Любое значения для образцов крови и смывов с внутренней поверхности сосудистых катетеров.

Статистический анализ включал методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение (SD), min, max).

Результаты / Results

Общая выборка включала 199 ИБ (пациенты с диагностированными инфекциями в ОРИТ). Средний возраст пациентов составил $67,0 \pm 14,5$ (min — 21, max — 100) лет, доля женщин — 51,2% ($n=102$).

Данные о бактериальных посевах были отмечены в 70,89% ($n=141$) ИБ, из них рост был обнаружен в 70,92% ($n=100$). Средний возраст пациентов, в посевах которых отмечался рост микроорганизмов, составил $64,7 \pm 13,3$ (min — 24, max — 99) года, доля женщин — 53% ($n=53$). Средняя продолжительность госпитализации составила $20,1 \pm 9,9$ (min — 2, max — 56) дней. В анализ были включены 113 посевов с клинически значимым ростом, полученных от 100 пациентов. Исследуемые материалы были преимущественно представлены мокротой ($n=67$) и мочой ($n=28$), посева крови выполнялись в 12, прочих материалов — в 6 случаях.

В структуре инфекций пациентов с обнаруженным ростом в бактериальном посеве ($n=100$) ли-

дировали ИНДП (67%, $n=67$) и ИМВП (28%, $n=28$). КАИ отмечались в 3% ($n=3$), в 2% ($n=2$) у пациентов был диагностирован криптогенный сепсис.

Анализ числа микроорганизмов, одновременно идентифицированных в бактериальных посевах, обнаружил, что в 31% ($n=35$) оно составляло 2 и более, максимальное число было равно 6 (3,5%, $n=4$), рис. 1.

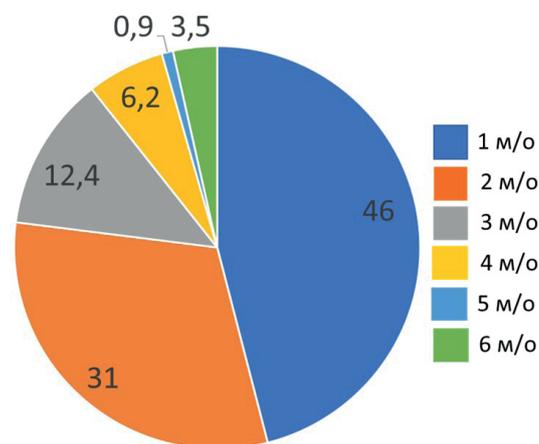


Рис. 1. Структура посевов по числу одновременно идентифицируемых микроорганизмов (м/о), %

Fig. 1. Structure of crops by the number of simultaneously identifiable microorganisms (m/o), %

Наибольшее число идентифицированных ассоциаций микроорганизмов было выявлено в посевах мокроты, где 2 и более возбудителей присутствовали в 53,7% (36/67) случаях. В посевах мочи 2 и более микроорганизма были определены в 28,6 (8/28), в посевах крови — в 33,3% ($n=4$) в прочих посевах — в 16,87% ($n=1$).

Анализ структуры возбудителей обнаружил, что в 28,3% ($n=32$) посевах присутствовали только грамотрицательные бактерии, в 17,7% ($n=20$) — только грамположительные, комбинация грамотрицательных и грамположительных бактерий была отмечена в 21,2% ($n=24$), исключительно анаэробы были идентифицированы в 2-х случаях (1,8%). Сочетание бактерий и грибов было выявлено в 23,9% ($n=27$). Грибы в качестве единственных возбудителей были обнаружены в 8 посевах (7,1%).

В посевах мокроты ($n=67$) в структуре возбудителей лидирующая роль принадлежала кандидам, *Candida* spp., — 22% ($n=26$). Подробная структура микроорганизмов, идентифицированных в мокроте, представлена в табл. 1.

В посевах мочи ($n=28$) наибольшая частота была характерна для *E. coli* 32,2% ($n=10$), структура возбудителей, идентифицированных в моче, представлена в табл. 2.

Таблица 1

Структура возбудителей, идентифицированных в образцах мокроты

Table 1

Structure of pathogens identified in sputum samples

Возбудители	n (118)	%
<i>Candida</i> spp.	26	22,0
<i>Staphylococcus</i> spp.	19	16,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	15,2
<i>Neisseria</i> spp.	15	12,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	11,9
<i>Streptococcus viridans</i>	9	7,6
<i>E. coli</i>	4	3,4
<i>Enterococcus</i> spp.	4	3,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,7
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1,7
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	0,9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,9

Среди возбудителей, обнаруженных в посевах крови ($n=12$), основными являлись стафилококки — 56,3% ($n=9$). Структура микроорганизмов, идентифицированных в образцах крови, представлена в табл. 3.

Анализ прочих посевов выявил 7 возбудителей, детальные данные приведены в табл. 4.

Следующий этап исследования — идентификация среди вышеперечисленных микроорганизмов тех, у кого был отмечен клинически значимый рост. Число посевов с клиническим значимым ростом составило 59,3% ($n=67$), общее число микроорганизмов — 105.

Таблица 2

Структура возбудителей, идентифицированных в образцах мочи

Table 2

Structure of pathogens identified in urine samples

Возбудители	n (31)	%
<i>E. coli</i>	10	32,2
<i>Candida</i> spp.	7	22,6
<i>Enterococcus</i> spp.	7	22,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9,7
<i>Citrobacter koseri</i>	2	6,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,2

Таблица 3

Структура возбудителей, идентифицированных в образцах крови

Table 3

Structure of pathogens identified in blood samples

Возбудители	n (16)	%
<i>Staphylococcus</i> spp.	9	56,3
<i>Candida albicans</i>	3	18,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5
<i>E. coli</i>	2	12,5

Среди посевов мокроты клинически значимый рост был отмечен в 34. Число возбудителей с клинически значимым ростом — 61. Основные включали *K. pneumoniae* (29,5%, $n=18$), *Candida* spp. (18%, $n=11$) и *A. baumannii* (18%, $n=11$), рис. 2.

Структура возбудителей, идентифицированных в посевах прочих биологических образцов

Таблица 4

Table 4

Structure of pathogens identified in crops of other biological samples

Возбудители	n (7)	%	Анализируемый материал
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	28,57	Аспират из бронхов ($n=1$), смыв с внутренней поверхности сосудистого катетера ($n=1$)
<i>Candida</i> spp.	2	28,57	Смыв с внутренней поверхности сосудистого катетера ($n=1$)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	28,57	Смыв с внутренней поверхности сосудистого катетера ($n=1$), бронхоальвеолярный лаваж ($n=1$)
<i>E. coli</i>	1	14,29	Смыв с раневой поверхности ($n=1$)

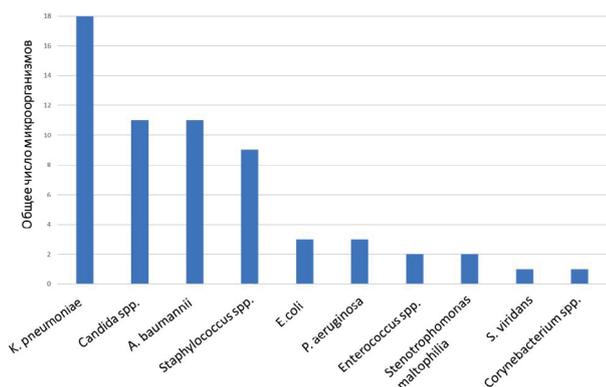


Рис. 2. Структура возбудителей (мокрота), чей рост в среде характеризовался как клинически значимый

Fig. 2. Structure of pathogens (sputum), whose growth in the medium was characterized as clinically significant

В посевах мочи клинический значимый рост микроорганизмов отмечался в 17 случаях, общее число возбудителей составило 21. Наиболее часто встречалась *Klebsiella pneumoniae* (28,5%, n=6) и *Candida spp.* (23,8%, n=5), рис. 3.

В 12 посевах крови был выявлен клинический значимый рост 16 микроорганизмов, среди которых наиболее распространёнными являлись стафилококки, рис. 4.

Посевы прочих биообразцов продемонстрировали клинически значимый рост во всех случаях, в структуре возбудителей доминировал золотистый стафилококк (табл. 4).

В целом, среди всех возбудителей с клинически значимым ростом на долю грамотрицательных бактерий приходилось 54%. Среди всех возбудителей наибольшая лидирующая роль принадлежала

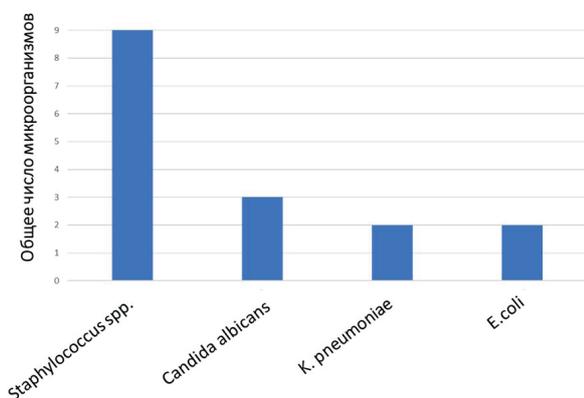


Рис. 4. Структура возбудителей (кровь), чей рост в среде характеризовался как клинически значимый

Fig. 4. Structure of pathogens (blood), whose growth in the medium was characterized as clinically significant

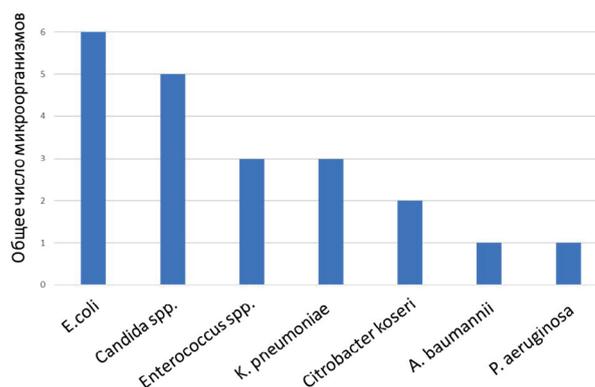


Рис. 3. Структура возбудителей (моча), чей рост в среде характеризовался как клинически значимый

Fig. 3. Structure of pathogens (urine), whose growth in the medium was characterized as clinically significant

Klebsiella pneumoniae (22%, 23/105), кандидам (20%, 21/105) и стафилококкам (19%, 20/105), рис. 5.

Среди выявленных кандид наиболее часто встречалась *Candida albicans* (90,5%, 19/21). Прочие включали *Candida tropicalis* (1/21) и *Candida parapsilosis* (1/21). Среди стафилококков лидером по частоте выявления был *S. aureus* (50%, 10/20), прочие были представлены *S. epidermidis* (40%, 8/20), *S. hominis* (5%, 1/20) и *S. haemolyticus* (5%, 1/20). Анализ чувствительности к АБП проводился среди возбудителей, продемонстрировавших клинически значимый рост. *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* обнаружили чувствительность исключительно к колистину; *E. coli* была преимущественно резистентна к нитроксолину, ампициллину, цефазолину и цефепиму; *S. maltophilia* характеризовалась резистентностью абсолютно ко всем АБП, использованным в тестах, табл. 5.

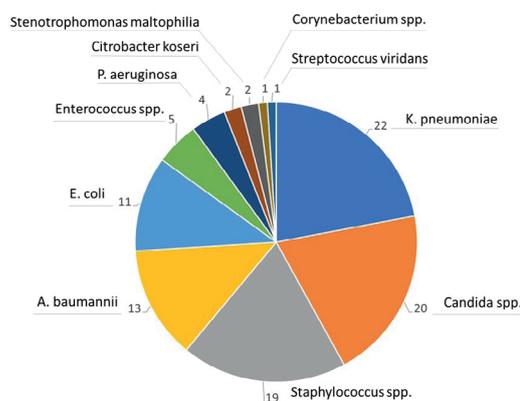


Рис. 5. Общая структура возбудителей с клинически значимым ростом, %

Fig. 5. General structure of pathogens with clinically significant growth, %

Таблица 5

Показатели антибиотикорезистентности основных грамотрицательных бактерий
(% чувствительных (S) и резистентных (R))

Table 5

Indicators of antibiotic resistance of the main gram-negative bacteria (% sensitive (S) and resistant (R))

Антибактериальные препараты	R/S	<i>K. pneumoniae</i> (n=18)	<i>A. baumannii</i> (n=14)	<i>E. coli</i> (n=12)	<i>P. aeruginosa</i> (n=4)	<i>S. maltophilia</i> (n=2)
Амикацин	R, % (n)	72,2 (13)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	27,8 (5)	7,1 (1)	-	0	0
Азтреонам	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Гентамицин	R, % (n)	55,6 (10)	92,9 (13)	-	75 (3)	100 (2)
	S, % (n)	44,4 (8)	7,1 (1)	-	25 (1)	0
Дорипенем	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Имипенем	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Колистин	R, % (n)	11,1 (2)	14,3 (2)	0	0	100 (2)
	S, % (n)	88,9 (16)	85,7 (12)	100 (11)	100 (4)	0
Левофлоксацин	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Меропенем	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	8,3 (1)	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	91,7 (11)	0	0
Пиперациллин тазобактам	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	-	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	-	0
Тикарциллин клавуланат	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	-	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	-	0
Тобрамицин	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Цефепим	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	83,3 (10)	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	16,7 (2)	0	0
Цефтазидим	R, % (n)	94,4 (17)	92,9 (13)	-	100 (4)	100 (2)
	S, % (n)	5,6 (1)	7,1 (1)	-	0	0
Сульфаметоксазол/ триметоприм	R, % (n)	66,7 (12)	85,7 (12)	-	-	-
	S, % (n)	33,3 (6)	14,3 (2)	-	-	-
Ампициллин	R, % (n)	-	-	83,3 (10)	-	-
	S, % (n)	-	-	16,7 (2)	-	-

Антибактериальные препараты	R/S	<i>K. pneumoniae</i> (n=18)	<i>A. baumannii</i> (n=14)	<i>E. coli</i> (n=12)	<i>P. aeruginosa</i> (n=4)	<i>S. maltophilia</i> (n=2)
Цефазолин	R, % (n)	-	-	83,3 (10)	-	-
	S, % (n)	-	-	16,7 (2)	-	-
Нитроксолин	R, % (n)	-	-	83,3 (10)	-	-
	S, % (n)	-	-	16,7 (2)	-	-

Примечание: «-» определение чувствительности к данному антибактериальному препарату лабораторией не проводилось.

Note: "-" sensitivity to this antibacterial drug has not been determined by the laboratory.

Параметры антибиотикорезистентности основных грамположительных бактерий (стафилококков и энтерококков) представлены в табл. 6. *S. aureus* и *S. epidermidis* продемонстрировали абсолютную чувствительность к левофлоксацину, ген-

тамицину, ванкомицину, линезолиду и тигециклину, табл. 6. Как *E. faecalis* так и *E. faecium* обнаружили схожий профиль чувствительности (100% резистентность обнаружена только к ампициллину), табл. 6.

Таблица 6

Показатели антибиотикорезистентности основных грамположительных бактерий (% чувствительных (S) и резистентных (R))

Table 6

Indicators of antibiotic resistance of the main gram-positive bacteria (% sensitive (S) and resistant (R))

Антибактериальные препараты	R/S	<i>S. aureus</i> (n=10)	<i>S. epidermidis</i> (n=8)	<i>S. hominis</i> (n=1)	<i>S. haemolyticus</i> (n=1)	<i>E. faecalis</i> (n=2)	<i>E. faecium</i> (n=3)
Ампициллин	R, % (n)	70,0 (7)	50,0 (4)	0	0	100 (2)	100 (3)
	S, % (n)	30,0 (3)	50,0 (4)	100 (1)	100 (1)	0	0
Левофлоксацин	R, % (n)	0	0	0	0	-	-
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	-	-
Гентамицин	R, % (n)	0	0	0	0	-	-
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	-	-
Ванкомицин	R, % (n)	0	0	0	0	50 (1)	100 (3)
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	50 (1)	0
Линезолид	R, % (n)	0	0	0	0	0	0
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	100 (2)	100 (3)
Тигециклин	R, % (n)	0	0	0	0	0	0
	S, % (n)	100 (10)	100 (8)	100 (1)	100 (1)	100 (2)	100 (3)
Сульфаметоксазол/ Триметоприм	R, % (n)	30,0 (3)	12,5 (1)	0	0	-	-
	S, % (n)	70,0 (7)	87,5 (7)	100 (1)	100 (1)	-	-
Цефокситин	R, % (n)	70,0 (7)	50,0 (4)	0	0	-	-
	S, % (n)	30,0 (3)	50,0 (4)	100 (1)	100 (1)	-	-

Примечание: «-» определение чувствительности к данному антибактериальному препарату лабораторией не проводилось.

Note: "-" sensitivity to this antibacterial drug has not been determined by the laboratory.

Анализ чувствительности кандид обнаружил 100% чувствительность всех представителей к амфотерицину, итраконазолу, кетоконазолу и флуцитозину. По отношению к флуконазолу резистентность была продемонстрирована у 5% ($n=1$) *Candida albicans*.

Обсуждение / Discussion

Результаты нашего исследования продемонстрировали преобладание грамотрицательной микрофлоры в структуре возбудителей инфекций в ОРИТ (54%). Грамотрицательные бактерии в настоящее время являются наиболее характерными возбудителями инфекций у пациентов в ОРИТ. *Baviskar AS et al.* (2019 г.) продемонстрировали среди лидирующих возбудителей инфекций в ОРИТ *E. coli* (26,59%) и *Acinetobacter* spp. (18,08%) [9]. Ретроспективное когортное исследование (длительность 5 лет) в Индии обнаружило доминирование *K. pneumoniae* (18%), *A. baumannii* (14%) и *E. coli* (12%), среди которых 31% изолятов характеризовался множественной лекарственной устойчивостью [10]. По данным *Первухина В. А. и др.* (2019 г.) основные возбудители нозокомиальной пневмонии включали *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, при этом сравнение данных за 2012 и 2017 годы обнаружило значимый рост показателей их устойчивости к АБП: на 20,3% у *P. aeruginosa*, на 29,8% у *A. baumannii* и на 74,3% у *K. pneumoniae* [11].

Наблюдающаяся стойкая тенденция увеличения доли штаммов со множественной лекарственной резистентностью является типичной для большинства стран [3, 12–14] и служит одним из факторов риска летального исхода. К таким факторам, по данным *Vincent JL et al.* (2020 г.), относят инфицирование клебсиеллами, резистентными к бета-лактамам антибиотикам, включая третье поколение цефалоспоринов и карбапенемы (ОШ: 1,29; 95% ДИ: 1,02–1,63; $p=0,03$), а также ацинетобактером, резистентным к карбапенемам (ОШ: 1,40; 95% ДИ: 1,08–1,81; $p=0,01$) [4].

В РФ актуальные данные о возбудителях инфекций и параметрах их резистентности можно получить, используя веб-платформу AMRmap [15–17]. В ноябре 2023 г. AMRmap демонстрирует следующие топ-5 возбудителей инфекций в отделениях реанимации хирургического и терапевтического профиля: *K. pneumoniae* — 21,87%, *P. aeruginosa* — 19,23%, *A. baumannii* — 16,28%, *S. aureus* — 12,13% и *E. coli* — 9,6% [<https://amrmap.ru/> Доступ от 08.11.2023].

По нашим данным, абсолютным лидером инфекций в ОРИТ (возбудители с клинически значимым ростом) являлась именно *K. pneumoniae* (22%), при

этом *P. aeruginosa* находилась на 7-ом месте в общей структуре возбудителей (4%). Доля *A. baumannii*, согласно нашим результатам, составила 13%, *E. coli* — 11%. При этом наши результаты обнаружили значительную долю стафилококков в структуре возбудителей инфекций в ОРИТ (19%). Выявленный нами высокий уровень распространённости *Candida* spp. согласуется с данными ряда международных исследований, подтверждающими значимость грибковых инфекции для пациентов в ОРИТ. Результаты анализа корейской национальной системы надзора за внутрибольничными инфекциями (KONIS) свидетельствуют о том, что доля кандидемий увеличилась с 15,2% в 2006 г. до 16,6% в 2017 г. ($p=0,001$), наиболее типичным возбудителем начиная с 2013 г. стабильно являлась *C. albicans* [19]. В странах Европы частота инвазивного кандидоза в ОРИТ составляет 7,07 эпизодов на 1000 госпитализаций (данные исследования EUCANDICU) [20]. При этом уровень летальности в случае кандидемии весьма высок: в многоцентровом исследовании пациентов в критических состояниях было продемонстрировано, что при кандидемии и COVID-19 он составлял 39%, при кандидемии без COVID-19—46% [21].

Результаты нашего исследования указывают на высокий уровень резистентности таких грамотрицательных бактерий, как *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *S. maltophilia*.

Множественная лекарственная резистентность *K. pneumoniae* — основного возбудителя инфекций в ОРИТ по нашим данным — свидетельствует о высоком риске неудач фармакотерапии. Рекомендованные схемы комбинированной антибиотикотерапии, направленной против данного микроорганизма, обычно включают назначение аминогликозидов и карбапенемов, цефалоспоринов III и IV поколения, ингибитор-защищённых пенициллинов, фторхинолонов [22–24], по отношению к которым *K. pneumoniae* в нашем исследовании продемонстрировала высокий уровень резистентности. Рост доли изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной резистентностью, выделяемых у пациентов ОРИТ, является глобальной тенденцией [25, 26]. Препаратами последней надежды обычно считаются тигециклин и колистин [26]. Чувствительность к первому лабораторией не определялась, единственным из АБП, к которому была сохранена чувствительность *K. pneumoniae* в нашем исследовании, являлся именно колистин.

A. baumannii по нашим данным был вторым по частоте выделения грамотрицательным возбудителем, профиль резистентности которого в целом совпал с *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Систематический

обзор и метаанализ 126 исследований из 29 стран обнаружил, что общая распространённость множественной лекарственной устойчивости *A. baumannii* (данные пациентов с нозокомиальной пневмонией и вентилятор-ассоциированной пневмонией) составила 79,9% (95% ДИ: 73,9–85,4%, 114 исследований), при этом максимальные значения были отмечены в странах Центральной Америки (100%), Латинской Америки и Карибского бассейна (100%), а минимальные — в Восточной Азии (64,6%; 95% ДИ: 50,2–77,6%) [27].

Доля *S. maltophilia* в структуре клинически значимых возбудителей, согласно нашим результатам, составила 2%. Данный микроорганизм был выделен из образцов мокроты пациентов с ИНДП и продемонстрировал резистентность ко всем протестированным АБП. Опубликованные данные указывают на то, что данный возбудитель чаще всего обнаруживаются именно у пациентов с ИНДП (65,4% против 17,3% при инфекциях кровотока и 8,9% при ИМВП [28]; 72,8% против 3,4% при инфекциях кровотока и 22,8% при прочих инфекциях [29]). По данным Hafiz TA et al. (2022 г.) наибольшая чувствительность *S. maltophilia* была обнаружена по отношению к сульфаметоксазол/триметоприм (95,9%), далее следовали левофлоксацин (68,9%) и цефтазидим (33,1%) [28]. Dimopoulos G et al. (2023 г.) продемонстрировали для *S. maltophilia* чувствительность к сульфаметоксазол/триметоприм (97,2%), миноциклину (93,2%) и левофлоксацину (59,2%) [29]. В нашем исследовании чувствительность *S. maltophilia* к сульфаметоксазол/триметоприм не тестировалась, при этом по отношению ко всем прочим исследуемым АБП (включая бета-лактамы, аминогликозиды, левофлоксацин) была обнаружена 100% резистентность.

Среди грамположительных бактерий в нашей работе лидировали стафилококки (2-ое место в общей структуре возбудителей с клинически значимым ростом, 19%), среди которых основным был *S. aureus*. В целом, наши данные свидетельствуют о низком уровне резистентности *Staphylococcus* spp. *S. aureus* обнаружил 70% резистентность исключительно по отношению к ампициллину и цефокситину. У пациентов с нозокомиальными инфекциями стафилококки занимают в среднем 3-е место по частоте выявления после основных грамотрицательных возбудителей [30–32], при этом большинство исследований отмечает увеличение доли метициллин-резистентного *S. aureus* [33–35]. Энтерококки в нашем исследовании были обнаружены в 5%, они характеризовались 100% чувствительностью по отношению ко всем тестируемым АБП, исключение — 50%

чувствительность *E. faecalis* к ванкомицину. Распространённость энтерококков, в частности, ванкомицин-резистентных (VRE), в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций по международным данным в два раза выше: систематический обзор и метаанализ 75 исследований (европейский регион, период 2010–2020 гг.) обнаружил значение, равное 10,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 8,7–13,4; диапазон: 6,1–17,5) для *Enterococcus* spp. и 1,1% (95% ДИ: 0,21–2,7; диапазон: 0,39–2,0) для VRE. В ОРИТ совокупная заболеваемость нозокомиальными инфекциями, вызванными *Enterococcus* spp. и VRE составила 9,6 (95% ДИ: 6,3–13,5; диапазон: 0,39–36,0) и 2,6 (95% ДИ: 0,53–5,8; диапазон: 0–9,7), соответственно [36].

Выводы / Conclusions

Результаты ретроспективного анализа данных пациентов с инфекциями, развившимися в ОРИТ, обнаружил, что в структуре возбудителей доминирует грамотрицательная микрофлора (54%), в частности, такие её представители, как *K. pneumoniae* (22%), *A. baumannii* (13%), *E. coli* (11%), *P. aeruginosa* (4%) и *S. maltophilia* (2%). Наименьшими показателями антибиотикорезистентности характеризовалась *E. coli*, 100% резистентность ко всем тестируемым АБП была обнаружена для *S. maltophilia*. *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* были чувствительны к колистину (88,9%; 85,7%, и 100%, соответственно). Грамположительная микрофлора (стафилококки и энтерококки) имели в большинстве случаев высокую чувствительность к АБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Конфликт интересов не является.

Conflict of interests. No conflict of interest is declared.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт Российского научного фонда № 23-73-30004, <https://rscf.ru/project/23-73-30004/>

Financing. The research was supported by Russian Science Foundation, grant #23-73-30004, <https://rscf.ru/en/project/23-73-30004/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бутранова Ольга Игоревна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация; н. с. ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация

Зырянов Сергей КенсариновичORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725–9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва, Российская Федерация; гл. н. с. ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Горбачева Анастасия Андреевна

аспирант 1 года кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация; инженер-исследователь ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация

Пуцман Глеб Александрович

инженер-исследователь ИФХЭ РАН, Москва, Российская Федерация; врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Olga I. Butranova*Corresponding author*

e-mail: butranova-oi@rudn.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation; Researcher, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey K. ZyryanovORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725–9981

PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician of GBUZ "GKB No. 24 DZM", Moscow, Russian Federation

Anastasia A. Gorbacheva

aspirate of 1 year of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; research engineer, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation

Gleb A. Putsman

research engineer, IPCE RAS, Moscow, Russian Federation; doctor-clinical pharmacologist GBUZ "GKB No. 24 DZM", Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространённость 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. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(5-6):32-42. (In Russ.)].
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2018 — Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-report-2018>.
3. Kumar A, Chaudhry D, Goel N, Tanwar S. Epidemiology of Intensive Care Unit-acquired Infections in a Tertiary Care Hospital of North India. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Dec;25(12):1427-1433. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24058.
4. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717.
5. Izadi N, Eshtrati B, Mehrabi Y, et al. The national rate of intensive care units-acquired infections, one-year retrospective study in Iran. *BMC Public Health*. 2021 Mar 29;21(1):609. doi: 10.1186/s12889-021-10639-6.
6. Ершов В.И., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Петриков С.С., Проценко Д.Н., Солодов А.А., Щеголев А.В., Тихомирова А.А., Ходченко В.В., Мещеряков А.О., Силкин В.В. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: инфекционные осложнения при искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;(1):19-25. [Ershov VI, Belkin AA, Gorbachev VI, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lebedinskii KM, Leiderman IN, Petrikov SS, Protsenko DN, Solodov AA, Shchegolev AV, Tikhomirova AA, Khodchenko VV, Meshcheryakov AO, Silkin VV. Russian multicenter observational clinical study "Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)": infectious complications of mechanical ventilation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2023;(1):19-25. (In Russ.). doi: 10.17116/anaesthesiology202301119.
7. E Silva LGA, de Maio Carrilho CMD, Talizin TB, et al. Risk factors for hospital mortality in intensive care unit survivors: a retrospective cohort study. *Acute Crit Care*. 2023 Feb;38(1):68-75. doi: 10.4266/acc.2022.01375.
8. Hurley JC. Trends in ICU mortality and underlying risk over three decades among mechanically ventilated patients. A group level analysis of cohorts from infection prevention studies. *Ann Intensive Care*. 2023 Jul 11;13(1):62. doi: 10.1186/s13613-023-01159-0.
9. Baviskar AS, Khatib KI, Rajpal D, Dongare HC. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2019 Jan-Mar;9(1):16-20. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_57_18.
10. Chenchula S, Sadasivam B, Shukla A, et al. Health care associated infections, antimicrobial resistance and outcomes in patients admitted to intensive care unit, India: A Five-Year retrospective cohort study. *J Infect Prev*. 2023 Jul;24(4):159-165. doi: 10.1177/17571774231161821.
11. Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*.

- пания. 2019;21(1):62-68. [Pervukhin SA, Statzenko IA, Ivanova EYu, et al. Antimicrobial resistance of Gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(1):62-68. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2019.1.62-68.
12. Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, et al. Incidence and outcomes of multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal - a prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Sep 26;7:114. doi: 10.1186/s13756-018-0404-3.
 13. Maina JW, Onyambu FG, Kibet PS, Musyoki AM. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections and associated factors in a Kenyan intensive care unit: a cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023 Sep 14;22(1):85. doi: 10.1186/s12941-023-00636-5.
 14. Althaqafi A, Yaseen M, Farahat F, et al. Evidence-Based Interventions to Reduce the Incidence of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Adult Intensive Care Unit. *Cureus*. 2023 Jun 5;15(6):e39979. doi: 10.7759/cureus.39979.
 15. Kuzmenkov AY, Trushin IV, Vinogradova AG, et al. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia. *Front Microbiol*. 2021 Mar 12;12:620002. doi: 10.3389/fmicb.2021.620002.
 16. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., и др. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23(2):198-204. [Kuzmenkov AY, Vinogradova AG, Trushin IV et al. MRmap — antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(2):198-204. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2021.2.198-204.
 17. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):181-186. [Vinogradova AG, Kuzmenkov AY. Application of AMRmap: «from the general to the specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):181-186. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2019.2.181-186.
 18. <https://amrmap.ru/> Режим доступа от: 08.11.2023.
 19. Kim EJ, Lee E, Kwak YG, et al. Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 17;7:606976. doi: 10.3389/fmed.2020.606976.
 20. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019 Jun 14;23(1):219. doi: 10.1186/s13054-019-2497-3.
 21. Pallotta F, Brescini L, Ianovitz A, et al. The Clinical Characteristics of Bloodstream Infections Due to *Candida* spp. in Patients Hospitalized in Intensive Care Units during the SARS-CoV-2 Pandemic: The Results of a Multicenter Study. *J Fungi (Basel)*. 2023 Jun 1;9(6):642. doi: 10.3390/jof9060642.
 22. Yasin F, Assad S, Talpur AS, Zahid M, Malik SA. Combination Therapy for Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infection. *Cureus*. 2017 Jul 22;9(7):e1503. doi: 10.7759/cureus.1503.
 23. Russo A, Fusco P, Morrone HL, Trecarichi EM, Torti C. New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(1):41-55. doi:10.1080/14787210.2023.2151435.
 24. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230707. Published 2023 May 12. doi:10.1515/med-2023-0707.
 25. Sharma A, Thakur A, Thakur N, et al. Changing Trend in the Antibiotic Resistance Pattern of *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Endotracheal Aspirate Samples of ICU Patients of a Tertiary Care Hospital in North India. *Cureus*. 2023;15(3):e36317. Published 2023 Mar 17. doi:10.7759/cureus.36317.
 26. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 21;12(2):234. doi: 10.3390/antibiotics12020234.
 27. Mohd Sazly Lim S, Zainal Abidin A, Liew SM, Roberts JA, Sime FB. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019 Dec;79(6):593-600. doi: 10.1016/j.jinf.2019.09.012.
 28. Hafiz TA, Aldawood E, Albloshi A, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiology, Resistance Characteristics, and Clinical Outcomes: Understanding of the Recent Three Years' Trends. *Microorganisms*. 2022 Dec 18;10(12):2506. doi: 10.3390/microorganisms10122506.
 29. Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, Paramythiotou E, et al. Upraising *Stenotrophomonas maltophilia* in Critically Ill Patients: A New Enemy? *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 15;13(6):1106. doi: 10.3390/diagnostics13061106.
 30. Yang X, Guo R, Xie B, et al. Drug resistance of pathogens causing nosocomial infection in orthopedics from 2012 to 2017: a 6-year retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2021 Feb 1;16(1):100. doi: 10.1186/s13018-021-02234-7.
 31. Li SG, Liao K, Su DH, et al. [Analysis of pathogen spectrum and antimicrobial resistance of pathogens associated with hospital-acquired infections collected from 11 teaching hospitals in 2018]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Dec 22;100(47):3775-3783. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200430-01389.
 32. Saharman YR, Karuniawati A, Severin JA, Verbrugh HA. Infections and antimicrobial resistance in intensive care units in lower-middle income countries: a scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jan 29;10(1):22. doi: 10.1186/s13756-020-00871-x.
 33. Mehta Y, Hegde A, Pande R, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Unit Setting of India: A Review of Clinical Burden, Patterns of Prevalence, Preventive Measures, and Future Strategies. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Jan;24(1):55-62. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23337.
 34. Зырянов С.К., Сычев И.Н., Гущина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA, и пути их решения. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2017;62(7-8):69-79. [Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YuS. Current Problems of Infections Caused by MRSA and Ways to Address Them. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(7-8):69-79. (In Russ.)].
 35. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):57-62. [Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):57-62. (In Russ.)].
 36. Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021 Nov;26(45):2001628. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2001628.