

Микробиологический мониторинг многопрофильной медицинской организации: основа стратегического планирования в рамках реализации эпидемиологической безопасности

© Боброва О. П.^{1,2}, Фетисов А. О.¹, Зырянов С. К.³

¹ — ФГБУ «Федеральный Сибирский Научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

³ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Мониторинг антибиотикорезистентности и частоты выделения микроорганизмов на региональном уровне в каждой медицинской организации имеет первостепенное значение для реализации эпидемиологической безопасности. **Цель.** Выявить основные микробиологические тенденции на основе анализа микрофлоры пациентов многопрофильного стационара для реализации слабых сторон в мероприятиях стратегического планирования. **Материалы и методы.** Комплексный анализ фармакоэпидемиологических результатов потребления антимикробных препаратов с расчётными индексами лекарственной устойчивости и данными микробиологического мониторинга продемонстрировал наличие слабых и сильных сторон для стратегического развития многопрофильного стационара на региональном уровне в части эпидемиологической безопасности. **Результаты.** Статистически значимые различия микробиологической структуры возбудителей предопределяются профилем оказания медицинской помощи. Основной тенденцией изменения микрофлоры многопрофильного стационара в целом является превалирование грибковых и грамотрицательных возбудителей над грамположительным. Наличие относительного высокого индекса потребления цефалоспоринов 3–4 поколений, фторхинолонов, карбапенемов, защищённых пенициллинов предопределяет высокий индекс лекарственной устойчивости *Klebsiella pneumoniae* (0,86) и характеризует основные микробиологические тенденции многопрофильной клиники. **Заключение.** Стратификация риска по уровню полирезистентных возбудителей, применение сдерживающих стратегий назначения антимикробных препаратов, реализация образовательных модулей, оценка эффективности и мониторинг программы стратификации риска в рамках антимикробных технологий, анализ данных микробного пейзажа с применением программ поддержки для принятия решений — основные задачи функционирования мультидисциплинарной команды специалистов в многопрофильной клинике для сдерживания антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антимикробные препараты; антибиотикорезистентность; микробиологический мониторинг; стратегия

Для цитирования: Боброва О. П., Фетисов А. О., Зырянов С. К. Микробиологический мониторинг многопрофильной медицинской организации: основа стратегического планирования в рамках реализации эпидемиологической безопасности. *Качественная клиническая практика*. 2023;(4):86–95. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-86-95>

Поступила: 07.09.2023. **В доработанном виде:** 15.10.2023. **Принята к печати:** 14.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023

Microbiological monitoring of a multidisciplinary medical organization: the basis of strategic planning in the framework of the implementation of epidemiological safety

© Olga P. Bobrova^{1,2}, Alexander O. Fetisov¹, Sergey K. Zyryanov³

¹ — Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

² — FSBEI HE Prof. V.F. Voyno-Yasensky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Monitoring of antibiotic resistance and the frequency of isolation of microorganisms at the regional level in each medical organization is of paramount importance for the implementation of epidemiological safety. **Objective.** To identify the main microbiological trends based on the analysis of the microflora of patients in a single — profile hospital in order to implement weaknesses in strategic planning activities. **Materials and methods.** A comprehensive analysis of the pharmacoepidemiological results of the consumption of antimicrobial drugs with calculated drug resistance indices and microbiological monitoring data demonstrated the presence of weaknesses and strengths for the strategic development of a multidisciplinary hospital at the regional level in

terms of epidemiological safety. **Results.** Statistically significant differences in the microbiological structure of pathogens are predetermined by the profile of medical care. The main trends in the change in the microflora of a multidisciplinary hospital as a whole are the prevalence of fungal and gram-negative pathogens over gram-positive ones. The presence of a relatively high index of consumption of cephalosporins of 3–4 generations, fluoroquinolones, carbapenems, protected penicillins determines the high drug resistance index of *Klebsiella pneumoniae* (0.86) and characterizes the main microbiological trends of a multidisciplinary clinic. **Conclusion.** Risk stratification by the level of multidrug-resistant pathogens, the use of deterrent strategies for prescribing antimicrobials, the implementation of educational modules, the evaluation of the effectiveness and monitoring of the risk stratification program with in the framework of antimicrobial technologies, the analysis of microbial landscape data using decision support programs are the main tasks of the functioning of a multidisciplinary team of specialists in a multidisciplinary clinic to control antibiotic resistance.

Keywords: antimicrobials; antibiotic resistance; microbiological monitoring; strategy

For citation: Bobrova OP, Fetisov AO, Zyryanov SK. Microbiological monitoring of a multidisciplinary medical organization: the basis of strategic planning in the framework of the implementation of epidemiological safety. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2023;(4):86–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-4-86-95>

Received: 07.09.2023. **Revision received:** 15.10.2023. **Accepted:** 14.11.2023. **Published:** 30.12.2023

Введение / Introduction

Проблема бактериальных инфекций у пациентов стационарного профиля является актуальной проблемой современной системы здравоохранения [1, 2]. Возможность колонизации микроорганизмами группы ESCAPE в стационарных условиях у пациентов предопределяет риск трансформации в инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи, за счёт нарушения иммунитета, инвазивных вмешательств, нарушения нутритивного статуса, высокого индекса коморбидности, возможности cross-контаминации, а также существующих механизмов инвазии через эпителиальные барьеры, возможности трансформации метаболической активности микроорганизмов в персистирующий режим (микробы-персистеры) [3, 4]. Интеграция принципов безопасного оказания медицинской помощи пациентам в современную динамично развивающуюся систему здравоохранения является первостепенной задачей реализации риск-ориентированного подхода, в том числе и в части эпидемиологической безопасности [5, 6]. Мониторинг антибиотикорезистентности и частоты выделения микроорганизмов с ассоциированной устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам на региональном уровне в каждой медицинской организации имеет первостепенное значение с клинической точки зрения для реализации стратегических и тактических мероприятий, направленных на сдерживание распространения антибиотикорезистентности [7, 8].

Цель / Aim

Выявить основные микробиологические тенденции на основе анализа микрофлоры пациентов многопрофильного стационара для реализации слабых сторон в мероприятиях стратегического планирования.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведён анализ результатов мониторинга структуры выделенных 1 850 патогенов от 571 пациентов и уровня резистентности на базе многопрофильного стационара плановой специализированной медицинской помощи (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск) по терапевтическому (кардиологическому + неврологическому + реабилитационному), хирургическому, реанимационному и COVID-профилям. Применение антибактериальных препаратов в ФГБУ ФСНКЦ ФМБА рассчитывалось с использованием методики АТС/DDD анализа, рекомендованного ВОЗ [4]. Расчётными методами на основании условных суточных доз (DDD) [5] ВОЗ для каждого антибактериального препарата определялось потребление антибиотиков (DID) в целом по учреждению и по профилю, разделяя общее количество DDD применяемых антибиотиков (DDD_s) за 100 койко-дней на общий койко-день ((DDD_s*100)/общий койко-день) [5]. Общее потребление антимикробных препаратов всех изучаемых классов антимикробных препаратов рассчитывалось суммированием DDD_s/100 к.д. каждого отдельно взятого антибиотика. Частота потребления (DID) каждого антибактериального препарата или группы антибиотиков рассчитывалась отношением потребления каждого класса антибактериальных препаратов к общему потреблению в исследуемый период времени. По каждому выделенному патогену анализировалась частота резистентности. Определение антибиотикорезистентности проводилось с учётом данных фармакоэпидемиологического анализа, перемножая частоту резистентности патогенов на частоту потребления данного класса антибактериального препарата. Индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ) у каждого патогена определялся суммированием по-

казателей антибиотикорезистентности всех изучаемых классов антибактериальных препаратов в исследуемый период. Значение индекса лекарственной устойчивости «ноль» интерпретировалось как отсутствие резистентности, «один» — как полное отсутствие чувствительности к изучаемым антибактериальным препаратам. Количественные показатели потребления антибактериальных препаратов рассчитывались ежеквартально в целом по ФСНКЦ ФМБА. Суммарные показатели частоты резистентности также определялись ежеквартально.

Статистический анализ: применяли стандартные методы описательной статистики с учётом нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сопоставления двух выборок по частоте признака и определения уровня значимости различия процентных долей использовали критерий χ^2 . Для оценки статистической значимости в двух выборках применяли t-критерий Стьюдента для параметрических данных и критерий Вилкоксона для непараметрических. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$

Результаты / Results

Всего за шесть месяцев 2023 г. ретроспективно проанализировано 1 850 этиологически значимых микроорганизмов, выделенных у 571 пациента с определением лидирующих: *Klebsiella* spp.; *Escherichia coli*; *Candida* spp.; *Staphylococcus* spp. (табл. 1).

Также в динамике отмечалось статистически значимое увеличение количества *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, уменьшение *Enterococcus* spp. во 2-м квартале в сравнении с 1-м кварталом 2023 года (см. табл. 1).

Частота определения ассоциативных сообществ микроорганизмов в 1-м квартале составляла 30%, во 2-м квартале — 47% с преобладанием трёхкомпонентных ассоциаций при микробиологическом исследовании мокроты и двухкомпонентных — при исследовании мочи.

Структура распределения биоматериала демонстрирует преобладание мокроты, мочи и крови на протяжении 1-го полугодия 2023 года (рис. 1).

Динамика изменения структуры патогенов с дифференциацией на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы демонстрирует лидирование грамотрицательных и грибковых патогенов в течение первого полугодия 2023 г. по стационару, что характеризует особенности микробного пейзажа в ФГБУ ФСНКЦ ФМБА в целом и демонстрирует наличие значимых различий в 1-м и 2-м кварталах 2023 г. для *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella*

Таблица 1
Динамика структуры выделенных патогенов по стационару в первом полугодии 2023 г.

Table 1
Dynamics of the structure of isolated pathogens by hospital in the first half of 2023

Микроорганизмы	1 кв. 2023 абс. (%)	2 кв. 2023 абс. (%)	<i>p</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.	14 (2,2)	36 (3%)	0,313
<i>Candida</i> spp.	98 (15,3%)	169 (14%)	0,459
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (0,9%)	25 (2,1%)	0,071
<i>Enterococcus</i> spp.	71 (11,1%)	62 (5,1%)	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	97 (15,1%)	248 (20,6%)	0,005
<i>Klebsiella</i> spp.	116 (18,1%)	330 (51,5%)	<0,001
<i>Proteus</i> spp.	33 (5,1%)	93 (7,7%)	0,038
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (1,9%)	79 (6,6%)	<0,001
<i>Staphylococcus</i> spp.	104 (16,2%)	109 (9%)	<0,001
Другие грам+ патогены	10 (1,6%)	19 (1,6%)	0,980
Другие грам- патогены	80 (12,5%)	39 (3,2%)	<0,001
Итого	641	1 209	

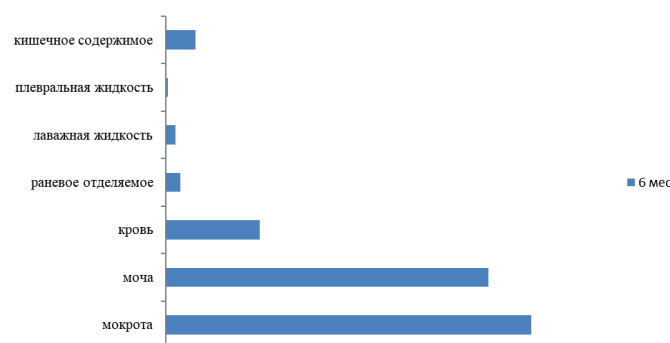


Рис. 1. Структура биоматериала в первом полугодии 2023 г. в целом по стационару

Fig. 1. The structure of the biomaterial in the first half of 2023 in general for the hospital

spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. (см. табл. 1). Статистически значимое уменьшение количества грамположительных (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) и нарастание грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) демонстрирует основную тенденцию изменения микрофлоры многопрофильного стационара в целом.

Более детальный анализ грибковых патогенов продемонстрировал статистически значимое увеличение за 1–2 кварталы 2023 г. *Candida albicans* spp. в сравнении с *Candida non-albicans* spp. (табл. 2).

Таблица 2
Динамика структуры грибковых патогенов по стационару в первом полугодии 2023 г.

Dynamics of the structure of fungal pathogens in the hospital in the first half of 2023

	1-й квартал	2-й квартал	p
<i>Candida albicans</i>	93	105	0,007
<i>Candida glabrata</i>	11	11	1,000
<i>Candida guilliermondii</i>	0	1	0,393
<i>Candida kefyr</i>	7	6	0,380
<i>Candida krusei</i>	2	8	0,149
<i>Candida lusitanae</i>	4	1	0,084
<i>Candida parapsilosis</i>	2	1	0,387
<i>Candida tropicalis</i>	12	21	0,476
<i>Candida nonalbicans spp.</i>	38	49	0,718

Проведённый анализ продукции механизмов резистентности продемонстрировал статистически значимое сокращение выработки ESBL у *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; KPC — у *Klebsiella pneumoniae* соответственно и отсутствие статистически значимого увеличения частоты выделения комбинаций маркеров резистентности (ESBL; KPC) в динамике у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, что характеризует определённые тенденции в формировании антибиотикорезистентности (рис. 2).

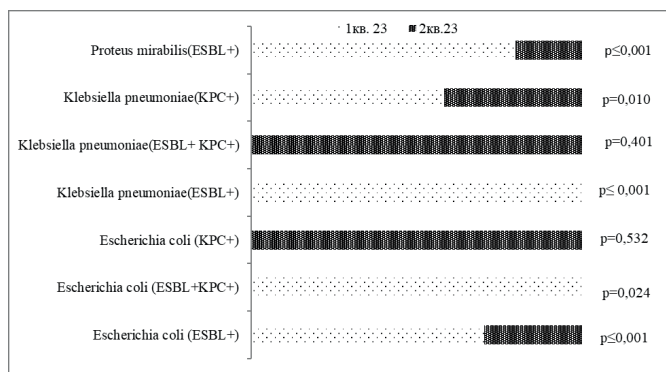


Рис. 2. Динамика частоты маркеров резистентности у выделенных микроорганизмов в первом полугодии 2023 г. по стационару

Fig. 2. Dynamics of the frequency of resistance markers in isolated microorganisms in the first half of 2023 in the hospital
Примечания: ESBL — бета-лактамазы расширенного спектра действия; KPC — сериновые бета-лактамазы класса A.
Notes: ESBL — extended spectrum beta-lactamase; KPC — serine beta-lactamase class A.

Детальный анализ частоты продуцирования маркеров резистентности БЛРС продемонстрировал статистически незначимое ($p \geq 0,05$) лидерование *E. coli* во всех представленных профилях. Статистически значимое ($p=0,006$) уменьшение частоты реализации БЛРС характерно только для *E. coli* в хирургическом профиле во 2-м квартале 2023 г. в сравнении с первым (рис. 3).

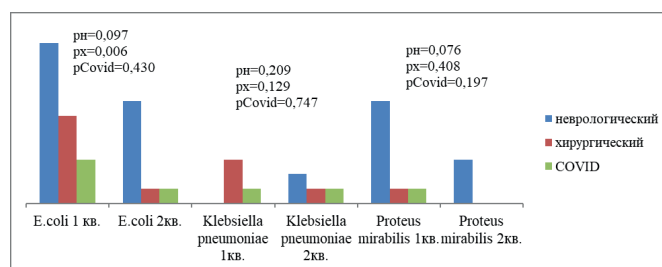


Рис. 3. Динамика частоты продуцирования БЛРС у грамотрицательных микроорганизмов в целом по стационару в первом полугодии 2023 г.

Fig. 3. Dynamics of the frequency of ESBL production in gram — negative microorganisms in the hospital as a whole in the first half of 2023

Примечания: р — уровень значимости; рн — неврологический профиль; рх — хирургический профиль; рCovid — Covid-госпиталь.

Notes: p — level of significance; рн — neurological profile; рх — surgical profile; рCovid — Covid-hospital.

Частота продуцирования карбапенемаз наиболее значимо представлена у *Klebsiella pneumoniae*, выделяемой от пациентов с Covid-ассоциированной инфекцией со статистически значимым снижением во 2-м квартале у пациентов неврологического профиля ($p=0,003$) и Covid профиля ($p \leq 0,001$) (рис. 4).

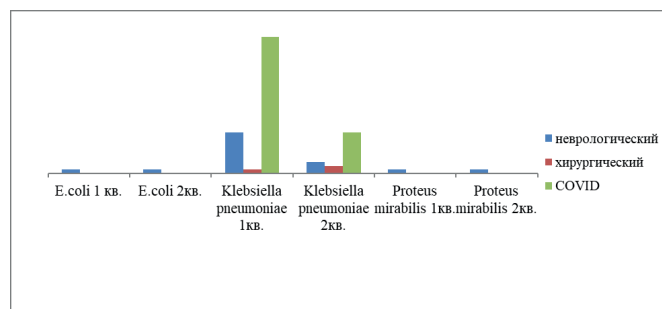


Рис. 4. Динамика частоты продуцирования карбапенемаз у грамотрицательных микроорганизмов в целом по стационару в первом полугодии 2023 г.

Fig. 4. Dynamics of the frequency of production of carbapenemase in gram-negative microorganisms in general in the hospital in the first half of 2023

Наибольшая частота продуцирования MRS (MRSA, MRSE) наиболее представлена у пациентов неврологи-

ческого профиля и с Covid-ассоциированной инфекцией ($p \geq 0,05$) со статистически значимым снижением продукции метициллин резистентности ($p \leq 0,001$) во 2-м квартале у пациентов с Covid-ассоциированной инфекцией (рис. 5).

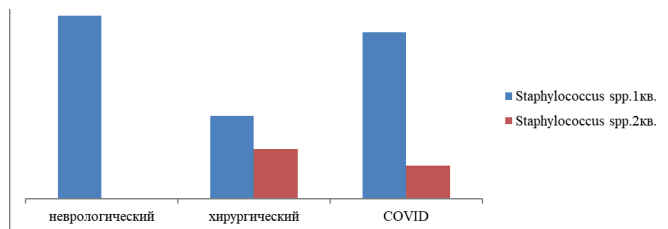


Рис. 5. Динамика частоты продуцирования метициллин-резистентности у грамположительных микроорганизмов по стационарным профилям в первом полугодии 2023 г.
Fig. 5. Dynamics of the frequency of production of methicillin resistance in gram — positive microorganisms according to stationary profiles in the first half of 2023

Среди структурных подразделений, участвующих в микробиологических исследованиях, значимо лидирует отделение для лечения COVID-инфицированных пациентов, отделения медицинской реабилитации №1 и №3 (табл. 3) за счёт профильности пациентов.

Таблица 3

Количественные показатели выделенных микроорганизмов в разрезе структурных подразделений

Quantitative indicators of isolated microorganisms in the context of structural divisions

Table 3

	1-й квартал	2-й квартал	p
Отделение медицинской реабилитации №1	23	67	0,062
Отделение медицинской реабилитации №2	88	179	0,517
Отделение медицинской реабилитации №3	49	216	<0,001
COVID отделение	301	507	0,048
Приемное отделение №2	58	65	0,003
Хирургическое отделение	93	90	<0,001
Терапевтическое отделение	8	45	0,003
Отделение анестезиологии и реанимации	19	24	0,187
Другие	2	16	0,013
Итого	641	1209	

Значимый рост ($p \leq 0,05$) количественных показателей по абсолютным значениям выделенных микроорганизмов отмечен для отделения медицинской реабилитации №3; терапевтического, хирургического, приёмного №2 отделений; COVID-отделения. Объём потребления антибактериальных препаратов за первое полугодие 2023 года демонстрирует лидерование фторхинолонов, цефалоспоринов 3-го поколения, антимикотиков (флуконазол), что объясняется проводимой периоперационной антибиотикопрофилактикой и терапией инфекций, а также демонстрирует соответствие структуре выделенных патогенов.

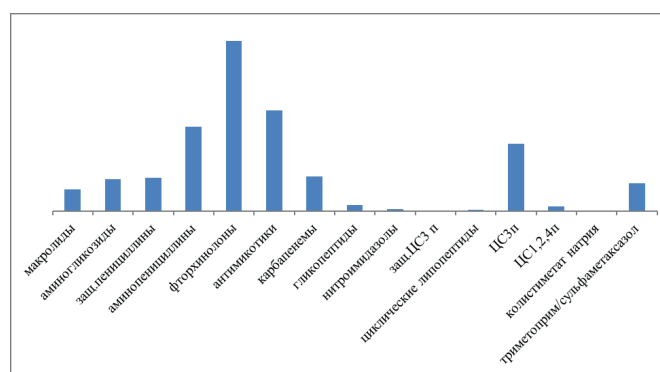


Рис. 6. Структура потребления антибактериальных препаратов в многопрофильном стационаре за 1-е полугодие 2023 г.
Fig. 6. The structure of consumption of antibacterial drugs in a multidisciplinary hospital for the 1st half of 2023

Анализ динамики частоты резистентности грамотрицательных патогенов в разрезе классов антимикробных препаратов продемонстрировал статистически значимое нарастание у *E. coli* к защищённым пенициллинам, карбапенемам, фторхинолонам, цефалоспорином 3–4 поколения. Для *Klebsiella pneumoniae* сохраняется чувствительность к амикацину при нарастающей резистентности к ЦС 3–4 поколений, сохраняется высокий уровень резистентности в 1–2 кварталах 2023 г. к карбапенемам, фторхинолонам, защищённым аминопенициллинам. У *Proteus mirabilis* характерно нарастание резистентности со статистической значимостью ($p \leq 0,05$) к защищённым пенициллинам и карбапенемам, продемонстрирован высокий уровень резистентности к фторхинолонам, цефалоспорином 3–4 поколения. Резистентные штаммы к карбапенемам, фторхинолонам продемонстрировали в динамике нарастание резистентности у *Pseudomonas aeruginosa* к ЦС 3–4 поколения, амикацину (табл. 4).

Таблица 4

Частота резистентности грамотрицательных патогенов в разрезе антибактериальных препаратов

Table 4

The frequency of resistance of gram-negative pathogens in the context of antibacterial drugs

Группы антимикробных препаратов	E. coli		Klebsiella pneumoniae		Proteus mirabilis		Pseudomonas aeruginosae	
	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
Амикацин	0,09	0,18	0,56	0,3	0,29	0,42	0,5	0,68
Уровень значимости, p	0,063		≤0,001		0,055		0,010	
Защищённые пенициллины	0,51	0,76	0,86	0,9	0,32	0,58		
Уровень значимости, p	≤0,001		0,385		≤0,001			
Карбапенемы	0,06	0,14	0,8	0,75	0,71	0,55	0,82	0,9
Уровень значимости, p	0,06		0,554		0,020		0,104	
Фторхинолоны	0,5	0,87	0,85	0,87	0,68	0,74	0,84	0,87
Уровень значимости, p	≤0,001		0,684		0,350		0,547	
Цефалоспорины 3–4 поколения	0,65	0,8	0,9	0,8	0,57	0,61	0,25	0,95
Уровень значимости, p	0,018		0,048		0,566		≤0,001	

Примечания: R1 — уровень резистентности в 1 квартал; R2 — уровень резистентности в 2 квартал.

Notes: R1 — resistance level in 1 quarter; R2 — the level of resistance in the 2nd quarter.

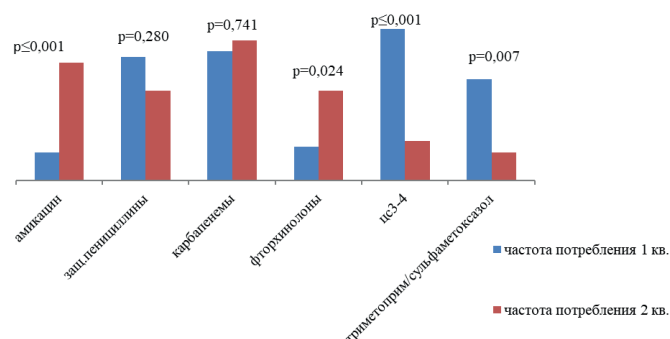


Рис. 7. Динамика частоты потребления антимикробных препаратов в целом по стационару за 1–2 кварталы 2023 г.

Fig. 7. Dynamics of the frequency of consumption of antimicrobial drugs in general in the hospital for 1–2 quarters of 2023

Расчёт частоты потребления антимикробных препаратов ((потребление DDDs/100кд)/ (общее потребление АМП DDDs / 100кд)) продемонстрировал межквартальное нарастание частоты потребления для амикацина, цефалоспоринов 3–4 поколения, фторхинолонов и триметоприма/сульфаметаксазола (за счёт ВИЧ-инфицированных пациентов с Covid-ассоциированной инфекцией (рис. 7)).

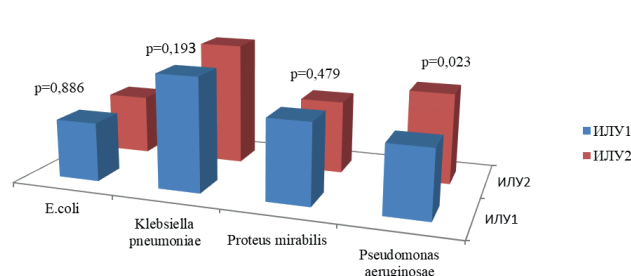


Рис. 8. Динамика индекса лекарственной устойчивости по стационару за 1–2 кварталы 2023 г. в разрезе грамотрицательных микроорганизмов

Fig. 8. Dynamics of the drug resistance index for the hospital for the 1–2 quarters of 2023 in the context of gram — negative microorganisms

Нарастание ИЛУ для *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* является статистически не значимым, что может удовлетворительно характеризовать тенденции микробиологического пейзажа и относительно низкой потребляемостью антимикробных препаратов за счёт планового характера многопрофильной клиники, соблюдения сроков и обоснованностью выбора периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов хирургического профиля.

Обсуждение результатов / Discussion

Нарастание и превалирование в структуре возбудителей инфекционного процесса грамотрицательных возбудителей со статистической значимостью *Escherichia coli* ($p=0,005$), *Klebsiella* spp. ($p<0,001$), *Proteus* spp. ($p=0,038$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p<0,001$) и сокращение выделения *Enterococcus* spp. ($p<0,001$) характеризует особенности стационарной микрофлоры группы ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и Enterobacteriaceae) в постковидном периоде в ФСНКЦ ФМБА. Выявленная лидирующая структура возбудителей соответствует основным общемировым тенденциям изменения микрофлоры в постковидном периоде [10–12].

Превалирование грибковых возбудителей наряду с бактериальными в первом полугодии 2023 г. объясняется за счёт госпитализации пациентов с клиническими и лабораторными маркерами вторичной иммунной недостаточности (пациенты с хроническим алкоголизмом и ВИЧ-инфицированные на фоне Covid-ассоциированной инфекции; пациенты отделения медицинской реабилитации с осложненными формами цереброваскулярной патологии и имеющие факторы риска грибковых возбудителей — предлечённость антимикробными препаратами, предшествующие госпитализации, инвазивные процедуры, коморбидность и др.) [13, 14]. Лидирующий характер грибов *Candida albicans* spp. в структуре грибковых патогенов предопределяет удовлетворительный уровень безопасности и возможность применения триазолов (флуконазол) в стационарных условиях в профилактическом и лечебном режимах. Низкая доля *Candida non-albicans* spp. в первом полугодии 2023 года позволяет резервировать в класс резервных антимикотиков эхинокандины.

Детекция БЛРС и карбапенемаз в первом полугодии 2023 г. у выделяемых грамотрицательных микроорганизмов демонстрирует лидирование БЛРС у *E. coli* (46,5%), у *Klebsiellae pneumoniae* (87,5%), у *Proteus mirabilis* (50%); карбапенемаз — у *Klebsiellae pneumoniae* (66,5%). Процент реализации БЛРС и карбапенемаз у *Escherichia coli*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Proteus mirabilis* предопределяет высокую резистентность к карбапенемам, фторхинолонам, защищённым аминопенициллинам, цефалоспорином 3–4-м поколений, что подтверждается превалированием штаммов MDR (54%) — *Proteus mirabilis*, XDR (72%) — *Escherichia coli*, PDR (92,3%) — *Klebsiellae pneumoniae*. Детальный анализ реализации маркеров резистентности у грамотрицательных микроорга-

низмов продемонстрировал лидирование *Klebsiellae pneumoniae* PDR в COVID-профиле.

Сохранение чувствительности к амикацину у *Klebsiellae pneumoniae* наряду с нарастающей резистентностью к цефалоспорином 3–4 поколения, фторхинолонам, карбапенемам предопределяет комбинированные режимы антимикробной терапии амикацина с исключением защищённых пенициллинов и обязательным включением ингибиторов бета-лактамаз с цефалоспорином 3–4 поколений, применением полимиксинов, режимов продленной инфузии за счёт фенотипа PDR [13, 15, 16]. Выделенные штаммы PDR *Pseudomonas aeruginosa* требуют применения комбинированных антимикробных препаратов (цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, полимиксин В, колистиметат натрия в сочетании с амикацином, фосфомицином). Выделенные штаммы XDR /PDR *E. coli* и *Proteus mirabilis* требуют применения карбапенемов (при сохранении чувствительности) в сочетании с азтреонамом, полимиксином В, колистиметатом натрия, амикацином, фосфомицином [17–19].

Высокие частотные показатели продукции механизмов резистентности у грамотрицательных возбудителей предопределяют облигатное применение в стационарных условиях антимикробных препаратов с ингибиторами бета-лактамаз, комбинированных режимов антимикробной терапии, выбора и коррекции антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования, применения сдерживающей стратегии назначения антимикробных препаратов, а также методики высокодозной продленной инфузии с обязательным включением в программы комбинированного лечения полимиксинов. Частота продуцирования MR у грамположительных микроорганизмов не превышала 19,4%, ванкомицин/линезолид резистентных штаммов стафилококков и энтерококков выделено не было за первое полугодие 2023 г., что предопределяет широкое применение в стационарных условиях гликопептидных антибактериальных препаратов (ванкомицин) взамен оксазолиденонов (линезолид). Лидирование по количественным показателям выделенных микроорганизмов Covid госпиталя, отделения медицинской реабилитации №2 и №3, хирургического отделения, приёмного отделения №2 отражает структурные тенденции изменения микробного пейзажа согласно профильности отделений и диктует необходимость ужесточения мероприятий санитарно-эпидемиологического режима, стратификационных режимов оценки факторов риска антибиотикорезистентности для выбора программ антимикробной терапии.

Относительно высокие значения индекса потребления фторхинолонов, ЦСЗп, антимикотиков, ами-

нопенициллинов объясняются значимым вкладом пациентов Covid-госпиталя. Итоговый анализ частоты резистентности грамотрицательных микроорганизмов продемонстрировал высокий уровень резистентности к защищённым пенициллинам у *E. coli* и *Klebsiellae pneumoniae*, к карбапенемам — у *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiellae pneumoniae*, фторхинолонов — *E. coli* и *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*; к цефалоспорином 3–4 поколения — у *E. coli* и *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, что значимо сокращает возможность выбора антимикробных препаратов и предопределяет применение высокодозных режимов стартовой комбинированной терапии с применением ингибиторов продуцируемых механизмов резистентности, режимов продлённой инфузии, а также использование препаратов резервного ряда (полмиксины) с обязательной стратификацией пациентов по уровню полирезистентных возбудителей [20–22]. С учётом межквартального нарастания частоты потребления для амикацина, цефалоспоринов 3–4 поколения, фторхинолонов статистически незначимое нарастание индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) для *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* объясняется низкой потребляемостью антибактериальных препаратов в периоперационном периоде в соответствии с клиническими и методическими рекомендациями, плановостью многопрофильной медицинской организации, госпитализацией предлеченных антимикробными препаратами в предшествующие 90 дней. Таким образом, причина несоответствия относительно высокого ИП и относительно невысокого ИЛУ, за исключением *Klebsiella pneumoniae* (0,86), может предопределяться госпитализацией коморбидных пациентов с имеющимися факторами риска полирезистентных возбудителей, особенно в Covid-госпитале.

Заключение / Conclusion

Циркулирующий в стационарных условиях ФСНКЦ ФМБА спектр микроорганизмов, частота антибиотикорезистентности демонстрируют особенности прежде всего формирования формуляра антибактериальных препаратов с определёнными ограничениями в рамках риска — ориентированного подхода для сдерживания антибиотикорезистентности, что является наиболее приемлемым и часто используемым на практике [23].

По этой же причине важной составляющей при формировании формулярных перечней является дифференцированный подход в рамках структурных профилей оказания медицинской помощи с учё-

том данных локального микробиологического мониторинга и особенно реализации маркеров резистентности у микроорганизмов [24].

Таким образом, антибактериальные препараты, рассматриваемые клиническими рекомендациями Минздрава РФ в качестве стартовых, с учётом уровня продуцирования маркеров резистентности должны применяться в строгом соответствии с данными микробиологического исследования и/или согласно утверждённых и динамично изменяющихся локальных протоколов.

Высокая циркуляция в ФСНКЦ ФМБА штаммов микроорганизмов MDR/XDR/PDR предопределяет постоянство проведения микробиологического мониторинга и актуализацию схем персонализированной антибактериальной профилактики и терапии для высокорисковых процессов, связанных с применением антибактериальных препаратов.

Внедрение программы образовательных мероприятий по вопросам применения антимикробных препаратов также должно способствовать повышению эффективности и безопасности антимикробной терапии.

Автоматизация проведения и интерпретации результатов микробиологического мониторинга, системный глубокий SWOT-анализ (Strengths — сильные стороны; Weakness — слабые стороны; Opportunities — возможности внешней среды; Threats — угрозы внешней среды) составляющих эпидемиологической безопасности, использование программных продуктов в рамках поддержки принятия решений — мероприятия, которые должны лечь в основу программы по сдерживанию антимикробной резистентности и стратегического развития на региональном уровне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов. Боброва О. П., Фетисов А. О. — написание текста, редактирование;

Зырянов С. К. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Bobrova OP, Fetisov AO — writing the text, editing; Zyryanov SK — editing, final approval of the manuscript.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: bop_351971@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-9125>

SPIN-код: 3525-8218

д. м. н., врач-клинический фармаколог
ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск,
Российская Федерация; доцент кафедры фармакологии
и клинической фармакологии с курсом ПО ГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

Фетисов Александр Олегович

e-mail: fetisov_ao@skc-fmba.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6532-440X>

SPIN-код: 2933-1025

Главный врач ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск,
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

ABOUT THE AUTHORS

Olga P. Bobrova*Corresponding author*

e-mail: bop_351971@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-9125>

SPIN code: 3525-8218

PhD, Dr. Sci. (Med.), doctor-clinical pharmacologist FSRCC
FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russian Federation; Associate
Professor of the Department pharmacology and clinical
pharmacology with a course FSBEI HE Prof. V.F. Voino-
Yasenetsky KrasSMU MOH Russia, Krasnoyarsk,
Russian Federation

Alexander O. Fetisov

e-mail: fetisov_ao@skc-fmba.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6532-440X>

SPIN code: 2933-1025

Chief Physician FSRCC FMBA of Russia, Krasnoyarsk,
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

Список литературы / References

1. Насер Н.Р., Шляпников С.А., Попенко Л.Н. и др. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей - анализ 10-летнего применения системы SKAT (системы контроля за антибиотикорезистентностью). *Неотложная хирургия им. И. И. Джанелидзе*. 2021;(S2):54-55. [Naser NR, Shlyapnikov SA, Popenko LN, et al. Dinamika antibiotikorezistentnosti aktual'nykh dlya otdelenii intensivnoi terapii i reanimatsii vozbuditelei - analiz 10 - letnego primeneniya sistemy SKAT (sistemy kontrolya za antibiotikorezistentnost'yu). *EMERGENCY SURGERY named after I.I. Dzhanelidze*. 2021; (S2):54-55. (In Russ.)]
2. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013–2014. *КМАХ*. 2017;19-(1):49-56. [Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *СМАС*. 2017;19(1):49-56. (In Russ.)]
3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(5-6):41-69. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(5-6):41-69. (In Russ.). doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.]
4. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Частота выявления и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций у пациентов кардиохирургического стационара. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):74-80. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80. [Sergeev VI, Kudryavtseva LG, Pegyshina OG. Rate of Detection and Antibiotic Resistance Pathogens of Purulent-Septic Infections in Cardiac Surgery Patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1): 74-80. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-74-80].
5. Карноух К.И., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии. *Клин фармакол тер*. 2022;31(3):67-73. doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73. [Karnoukh KI, Shikh EV, Lazareva NB. The drug resistance index as an indicator for the impact of antimicrobial stewardship program implementation. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2022;31(3):67-73 (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73.]
6. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы. *КМАХ*. 2020;22(4):277-286. doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286. [Karpov OE, Gusarov VG, Zamyatin MN, et al. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. *СМАС*. 2020;22(4):277-286. (In Russ.). doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286.]
7. Кулагина Л.Ю., Валиуллина И.Р., Кадысева Э.Р., Шикалева А.А. Особенности антибиотикорезистентности по данным микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре. *Практическая медицина*. 2021;19(4):79-83. doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-79-83. [Kulagina LYu, Valiullina IR, Kadyseva ER, Shikaleva AA. Features of antibiotic resistance by the data of microbiological monitoring in a multi-profile hospital. *Practical medicine*. 2021;19 (4):79-83). (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-79-83.]
8. Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Гостева И.В., Шкода А.С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020;65(9-10):21-27. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27. [Mitrokhin SD, Orlova OE, Gosteva IV, Shkoda AS. Appointment of Antimicrobial Medications in a Hospi-

- tal Depending on the Results of Microbiological Monitoring of HAI. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(9-10):21-27. (In Russ.). doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27.]
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, Oslo, 2021. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/
 10. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. [cited 2020, Dec 02]
 11. Хабалова Н.Р., Лялина Л.В., Кафтырева Л.А. Результаты эпидемиологического и микробиологического мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Республике Северная Осетия – Алания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022;30(7):57-65. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-57-65. [Khabalova NR, Lyalina LV, Kaftyreva LA. Results of epidemiological and microbiological monitoring of healthcare-associated infections in the Republic of North Ossetia–Alania. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(7):57-65. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-7-57-65.]
 12. Hovan MR, Narayanan N, Cedarbaum V, et al. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Dec;101(4):115505. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505.
 13. Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы. *Лабораторная служба*. 2019;8(3):14-19. doi: 10.17116/labs2019803114. [Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales. *Laboratory Service*. 2019;8(3):14-19. (In Russ.). doi: 10.17116/labs2019803114.]
 14. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020 Jan 27;6(3):FSO438. doi: 10.2144/fsoa-2019-0098.
 15. Igbinsola O, Dogho P, Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control*. 2020 Jan;48(1):7-12. doi: 10.1016/j.ajic.2019.07.006.
 16. Emeraud C, Escaut L, Boucly A, et al. Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5):e00010-19. doi: 10.1128/AAC.00010-19.
 17. Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Considerations for Treatment in the Era of New Antimicrobials and Evolving Enzymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020 Feb 7;22(3):6. doi: 10.1007/s11908-020-0716-3.
 18. Lee NY, Tsai CS, Syue LS, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to Non-Carbapenemase-producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Role of Carbapenem Combination Therapy. *Clin Ther*. 2020 Mar;42(3):e33-e44. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.004.
 19. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e02313-19. doi: 10.1128/AAC.02313-19.
 20. 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. doi: 10.17513/np.318. [Programma SKAT (Strategija Kontrolja Antimikrobnoj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi: Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Ed. by Jakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Procenko DN. Moscow: Pero; 2018. (In Russ.). doi: 10.17513/np.318.]
 21. Белобородов В.Б., Голощачов О.В., Гусаров В.Г. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84-114. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114. [Beloborodov VB, Goloshchapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(2):84-114. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.]
 22. Зубрицкий В.Ф., Земляной А.Б., Михайлов Д.Ю., и др. Обобщение результатов создания формуляров антимикробной терапии на основе микробиологического мониторинга. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2023;3(2):46-52. EDN BWQGKC. [Zubritsky VF, Zemlyanoy AB, Mikhailov DYU, et al. Summarizing the results of creating formularies of antimicrobial therapy based on microbiological monitoring. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2023;3(2):46-52. EDN BWQGKC. (In Russ.).]
 23. Березняк Е.А., Тришина А.В., Селянская Н.А., Симонова И.Р. Создание баз данных для систематизации результатов мониторинга антибиотикорезистентности. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;(4(325)):59-63. [Bereznyak EA, Trishina AV, Selyanskaya NA, Simonova IR. Creation of databases for systematization of antibiotic resistance monitoring results. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020;(4(325)):59-63. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2020-325-4-59-63.]
 24. Шлык И.В. Опыт внедрения системы контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(6):60-66. [Shlyk IV. Experience of introduction of the antimicrobial therapy control system in a general hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(6):60-66. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-60-66.]