

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчич Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспориин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Дарья Андреевна Камышова
Эл. почта: d.a.kamyshova@yandex.ru

Ключевые слова: антимикробная терапия, СКАТ, антимикробная резистентность, антимикробные препараты, профилактические мероприятия, результаты.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценить результаты реализации стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) в многопрофильном стационаре в России.

Материалы и методы. Ретроспективное интервенционное исследование выполнено на базе 600-коечного многопрофильного стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва). В рамках настоящего исследования проведен ряд последовательных вмешательств (комплекс подходов и инструментов программы СКАТ), направленных на совершенствование профилактики, диагностики и лечения инфекций, с ретроспективной оценкой следующих показателей в динамике: структура выделяемых микроорганизмов в стационаре, доля устойчивых изолятов к различным антимикробным препаратам (АМП) среди потенциальных возбудителей группы ESKAPE, структура потребляемых АМП, клинические и экономические эффекты изменения уровня антимикробной резистентности (АМР). Для комплексной оценки трендов АМР основных проблемных возбудителей и связи с потреблением антибиотиков после внедрения СКАТ использовался индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ), который объединяет в себе информацию о частоте резистентности микроорганизма и потреблении АМП, потенциально эффективных в отношении данного возбудителя. Временем начала интервенции считали 2013 г. Проведено сравнение данных 2012 г. (преинтервенционный период) и 2022 г.

Результаты. Реализация мероприятий СКАТ позволила снизить относительную частоту выделения микроорганизмов группы ESKAPE в стационаре с 36,5% до 22% ($p < 0,0001$). Наблюдается статистически значимое снижение доли устойчивых к меропенему грамотрицательных изолятов с 32,4% до 10,9% ($p < 0,0001$). В результате внедрения СКАТ удалось достичь сокращения DDDh практически в 3 раза: с 48,1 DDDh до 17,2 DDDh. Медиана продолжительности курса антимикробной терапии (АМТ) в специализированном отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, занимающемся лечением пациентов с инфекционными осложнениями, сократилась с 12 до 8 дней ($p < 0,0001$), количество дней АМТ на 1 пациента уменьшилось с 7,7 до 4,2 ($p < 0,0001$). Доля ESKAPE возбудителей в структуре инфекций кровотока в стационаре сократилась с 53,1% до 26% ($p < 0,0001$), что привело к снижению летальности с 28,4% до 12,8%, ($p = 0,012$) и длительности госпитализации с 31 до 22 суток ($p < 0,001$) в этой группе пациентов.

Выводы. Внедрение СКАТ в условиях многопрофильного стационара позволяет сократить частоту нерационального назначения АМП и значительно уменьшить их потребление, снизить уровень АМР и, тем самым, улучшить результаты лечения больных нозокомиальными инфекциями.

Original Article

Evaluation of the effectiveness of antimicrobial stewardship program: results from a ten-year study in a multidisciplinary hospital

Karpov O.E., Gusarov V.G., Kamyshova D.A., Orlova O.A., Petrova L.V., Khakulova A.E., Pivkina A.I., Zamyatin M.N.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Contacts:

Daria A. Kamyshova
E-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru

Key words: antimicrobial therapy, antimicrobial stewardship program, AMS, antimicrobial resistance, antimicrobials.

Objective. To evaluate the results of the implementation of antimicrobial stewardship (AMS) program in a multidisciplinary hospital.

Materials and methods. A retrospective intervention study was performed in the 600-bed multidisciplinary hospital of the Pirogov National Medical and Surgical Center (Moscow, Russia). The study included a number of sequential interventions, aimed at improving the prevention, diagnosis and treatment of infections, with an assessment of the following indicators dynamics: the structure of microorganisms isolated in the hospital, the level of resistance to antimicrobial drugs (AMD) among the pathogens of

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

the ESKAPE group, the structure of prescribed AMD, as well as an assessment of clinical and economic consequences of antimicrobial resistance changes. For a comprehensive assessment of trend in antibiotic resistance and its connection with consumption of antibiotics, the drug resistance index (DRI) was used. DRI is based on the ratio of the level of resistance of the microorganism and the frequency of administration of AMD, potentially effective against this pathogen. The intervention started in 2013, so the data of 2012 (pre-intervention period) and 2022 were compared in this study.

Results. The implementation of AMS program measures helped to reduce the relative frequency of ESKAPE group microorganisms in the structure of nosocomial infection pathogens in the hospital from 36.5% to 22% ($p < 0.0001$). The proportion of gram-negative (Gr-) isolates resistant to meropenem decreased from 32.4% to 10.9% ($p < 0.0001$). As a result of the introduction of AMS program, DDDh has been reduced almost three times: from 48.1 to 17.2 DDDh. The median duration of the AMT course in a specialized intensive care unit for the treatment of patients with nosocomial infections decreased from 12 to 8 days ($p < 0.0001$), the number of AMT days per 1 patient decreased from 7.7 to 4.2 ($p < 0.0001$). The proportion of ESKAPE pathogens in the structure of bloodstream infections in the hospital decreased from 53.1% to 26% ($p < 0.0001$), which led to decrease in mortality from 28.4% to 12.8%, ($p = 0.012$) and length of hospital stay from 31 to 22 days ($p < 0.001$) in this group of patients.

Conclusions. The implementation of AMS program in a multidisciplinary hospital helps to reduce the frequency of inappropriate use of antimicrobial drugs and reduces the consumption of antibiotics, decrease the level of antimicrobial resistance, and in such way improves the results of treatment of patients with nosocomial infections.

Введение

Антимикробная резистентность (АМР) является одной из глобальных проблем современности, которая затрагивает не только систему общественного здравоохранения, но и в рамках концепции «Единого здоровья» распространяется на все сферы деятельности человека [1, 2]. Одним из ключевых факторов развития АМР является нерациональное использование антимикробных препаратов (АМП), создающее селективное эволюционное давление на микроорганизмы [3]. Рост и распространение устойчивых к АМП возбудителей инфекций относятся к основным биологическим угрозам [4] и ассоциированы с высокой летальностью, худшими клиническими исходами, увеличением длительности госпитализации, финансовых расходов на лечение и вероятности развития тяжелых инфекций [5–7]. Помимо этого, разработка и вывод на рынок новых АМП в последние десятилетия значительно сократились [8, 9], а активность существующих и применяемых в реальной клинической практике антибиотиков демонстрирует отрицательный тренд. В складывающихся условиях с целью противодействия распространению АМР и достижения лучших результатов антимикробной терапии (АМТ) как конкретного пациента, так и оптимизации процессов применения АМП на уровне медицинской организации, наряду с мерами инфекционного контроля предложен подход, обозначаемый в англоязычной литературе как «antimicrobial stewardship» (AMS), а в России «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ) [10].

Концепция AMS обнаружена Американским обществом инфекционных болезней (IDSA) в 2007 г. [11, 12] и включает в себя комплекс скоординированных вмешательств, направленных на: улучшение результатов лечения пациентов путем выбора оптимальной тактики терапии; снижение антибиотикорезистентности посредством сокращения использования АМП; снижение затрат на АМП [13]. Программа может быть использована как на глобальном уровне для противодействия АМР путем по-

вышения осведомленности населения и обучения медицинских работников рациональному использованию АМП, так и имплементирована в конкретной медицинской организации.

Основными инструментами реализации СКАТ в стационаре являются: формирование мультидисциплинарной команды специалистов, определяющих политику антимикробной терапии (АМТ) в стационаре; совершенствование профилактических мероприятий, направленных на ограничение распространения резистентных штаммов; принятие стратегии ограничения применения АМП (проспективный аудит с обратной связью, преавторизация назначений и пр.); корректировка больничного формуляра; проведение образовательных мероприятий; внутренний аудит; оценка эффективности СКАТ [10]. Ключевым фактором, определяющим успех реализации СКАТ, является следование установленным принципам и налаженное мультидисциплинарное взаимодействие между специалистами, вовлеченными в процессы диагностики и лечения инфекций. В рамках настоящей публикации обобщен опыт и результаты внедрения различных инструментов СКАТ в многопрофильном стационаре за 10-летний период.

Цель исследования – оценить результаты реализации стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) в многопрофильном стационаре в России.

Материалы и методы

Данное исследование является ретроспективным интервенционным лонгитюдным одноцентровым исследованием, охватывающим период с 2013 по 2022 г. Временем начала интервенции считали 2013 г.

На базе стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – стационар) осуществлено последовательное внедрение комплекса подходов и инструментов СКАТ, включающих: создание мультидис-

циплинарной команды специалистов в области АМТ и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) (23 сотрудника); разработку стратегии ограничения применения антибиотиков – протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и эмпирической АМТ, преавторизация назначения АМП и проспективный аудит с обратной связью; организацию системы мероприятий, направленных на профилактику ИСМП; внедрение и развитие современной микробиологической диагностики; циклический анализ рациональности назначения АМТ в отделениях и соблюдения внутренних протоколов, а также ежегодную оценку результатов внедрения СКАТ; проведение обучающих мероприятий для медперсонала правилам рационального применения АМП и профилактики распространения микроорганизмов с множественной АМР; внедрение программного комплекса для анализа данных антимикробной резистентности и составления протоколов АМТ (Рисунок 1).

Ключевыми показателями, которые оценивались на протяжении всего периода исследования являлись: структура выделяемых микроорганизмов в стационаре, доля устойчивых изолятов к различным АМП среди потенциальных возбудителей группы ESKAPE*, структура потребляемых АМП, клинические и экономические эф-

фекты АМР. Проведено сравнение данных 2012 г. (преинтервенционный период) и 2022 г.

*ESKAPE:

- *Enterococcus faecium* VR – ванкомицинорезистентный *E. faecium*;
- *Staphylococcus aureus* MR – метициллинорезистентный *S. aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae* CPR – *K. pneumoniae*, устойчивая к карбапенемам;
- *Acinetobacter baumannii* MDR – *A. baumannii*, обладающий множественной резистентностью к АМП;
- *Pseudomonas aeruginosa* MDR – *P. aeruginosa*, обладающая множественной резистентностью к АМП;
- Enterobacterales БЛРС – грамотрицательные энтеробактерии (преимущественно, *K. pneumoniae* и *E. coli*), продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием свободно распространяемого языка программирования R, версии 4.0.2. Для сравнения категориальных переменных использовался точный критерий Фишера, для непрерывных переменных – U-критерий Манна – Уитни. Все статистические гипотезы двусторон-

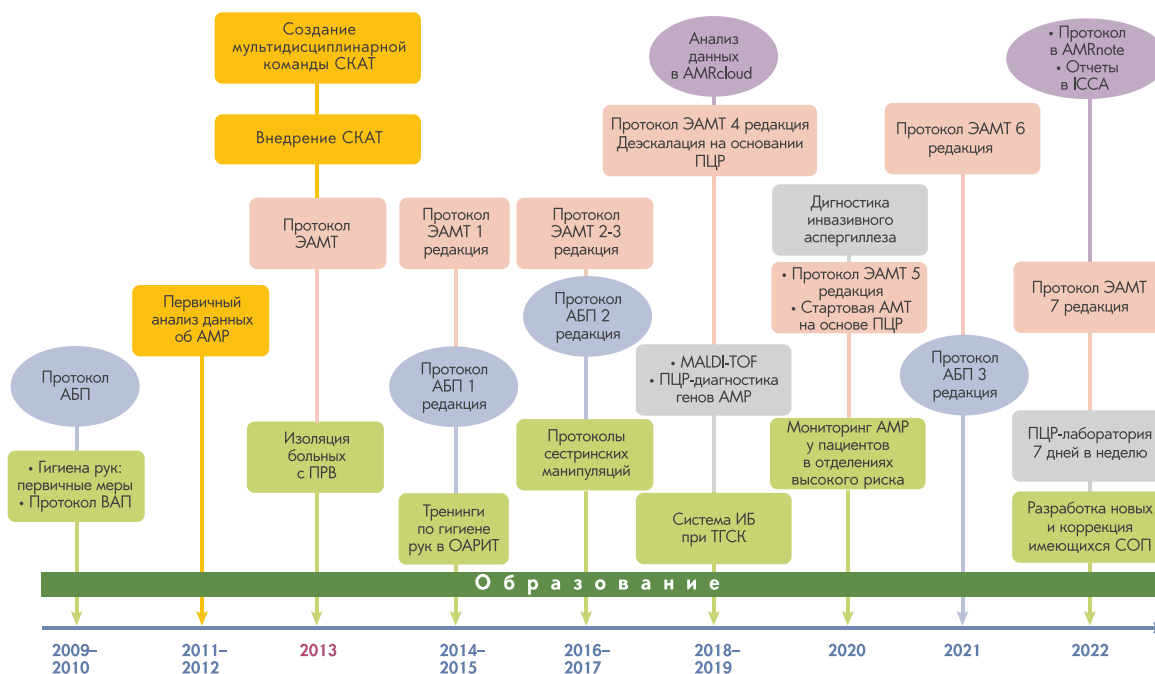


Рисунок 1. Последовательность внедрения различных инструментов СКАТ в многопрофильном стационаре ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

АБП – антибиотикопрофилактика; АМР – антимикробная резистентность; ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония; ИБ – инфекционная безопасность; ОАРИТ – отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии; ПРВ – полирезистентные возбудители; ПЦР – полимеразная цепная реакция; СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии; СОП – стандартная операционная процедура; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЭАМТ – эмпирическая антимикробная терапия; AMRcloud – онлайн-платформа для анализа и обмена данными по АМР; AMRnote – онлайн-платформа для создания, редактирования и обмена протоколами и алгоритмами терапии; ICCA – информационная система IntelliSpace Critical Care and Anesthesia; MALDI-TOF – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролётной масс-спектрометрией.

ние, уровень значимости $\alpha = 0,05$. В случае множественной проверки гипотез использовалась корректировка значений p по методу Холма.

Результаты и обсуждение

За 10-летний период осуществлено внедрение комплекса мероприятий программы СКАТ (Рисунок 1).

Результаты исследований, оценивающих эффективность AMS процессов в мировой практике, демонстрируют, что программы рационального использования АМП, применяемые наряду с профилактическими мероприятиями, существенно эффективнее, чем изолированное ограничение применения АМП [14]. В исследовании с целью предупреждения распространения АМР в стационаре внедрен комплекс профилактических мероприятий: разработка стандартных операционных процедур (СОП) эпидемиологически опасных манипуляций; обучение медицинского персонала и пациентов профилактическим мерам; обеспечение безопасности больничной среды; микробиологический мониторинг за циркулирующими в стационаре микроорганизмами (выделенными от пациентов с установленными диагнозами ИСМП, с высоким риском развития ИСМП, от персонала, объектов больничной среды с определением чувствительности выделенных изолятов к антимикробным средствам: антибиотикам и дезинфектантам).

Снижение микробной контаминации объектов больничной среды для уменьшения рисков передачи возбудителей ИСМП, достигалось различными способами:

- применением современных дезинфицирующих средств для обработки поверхностей и аппаратуры, и своевременная их ротация;

- использованием безведерного способа уборок;
- проведением генеральных уборок путем распыления дезинфектанта;
- применением современных установок для обеззараживания воздуха;
- использованием аппаратных методов обеззараживания медицинских отходов.

К наиболее важным и эффективным профилактическим мероприятиям по ограничению распространения микроорганизмов, в том числе с множественной лекарственной резистентностью, относятся мероприятия по гигиене рук. В стационаре реализованы следующие принципы: применение антисептиков для обработки кожи рук с содержанием спирта не менее 70%, размещение емкостей с антисептиком в шаговой доступности от точек их потенциального использования, систематическое обучение всего персонала медицинской организации, информирование пациентов (брошюры), контроль соблюдения требований к гигиене рук.

Микробиологический мониторинг у пациентов высокого риска развития ИСМП и колонизации антибиотикорезистентными микроорганизмами проводился при поступлении пациента и далее 1 раз в неделю. При выявлении колонизации микроорганизмами с АМР к пациентам в отделениях применялся метод изоляции в отдельные палаты с введением ограничительных мероприятий, а в отделениях анестезиологии-реанимации метод контактной изоляции.

Для оптимизации получения результатов и налаживания системы мониторинга АМР процессы проведения микробиологических исследований были модифицированы, и выстроены четкие механизмы взаимодействия с лабораторией (Таблица 1).

Таблица 1. Основные этапы микробиологического исследования и составляющие локального мониторинга АМР

Этапы микробиологического исследования и составляющие мониторинга АМР	Используемые методы, подходы, оборудование и описание
Заявка на микробиологическое исследование	Формируется в медицинской информационной системе (МИС).
Регистрация поступившего биоматериала с помощью системы штрихкодирования проб	Закрепление уникального номера за биоматериалом, что исключает ошибку маркировки при последующих работах с пробой.
Универсальная транспортная система (жидкая)	Позволяет из одной пробы проводить микроскопию, бактериологическое и молекулярно-биологическое исследования.
Микроскопия мазка с окраской по Граму	Проводится в обязательном порядке для ликвора, материала из нижних дыхательных путей, при положительной гемокультуре; прочий биоматериал – по заявке.
Протокол по культивированию мочи – посев в питательную систему «Уро-квик скрининг» – набор для быстрого скрининга инфекций мочевыводящих путей, на основе технологии лазерного светорассеяния на анализаторе HB&L (Alifax, Италия).	Время выдачи отрицательного результата посева мочи – 5 ч. Время выдачи результата посева мочи с чувствительностью ≈ 24 ч. (от момента положительного сигнала) при условии монокультуры в мазке после культивирования.
Идентификация возбудителя	Лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия («VITEK MS», bioMerieux, Франция). Время выдачи результата идентификации выросших культур $\approx 18-24$ ч. от момента поступления биоматериала в лабораторию. Внедрение технологии позволило: <ul style="list-style-type: none"> • снизить себестоимость идентификации до ≈ 90 руб.; • сократить время идентификации до 20 мин.

Этапы микробиологического исследования и составляющие мониторинга АМР	Используемые методы, подходы, оборудование и описание
Гемокультивирование	Анализатор культур крови «ВасТ/ALERT 3D 60» (bioMerieux, Франция). Анализатор бактериологический автоматический «Юнона Labstar 100» (Медика Групп, Россия) Время выдачи результата посева крови с чувствительностью от момента положительного сигнала \approx 24 ч. (при условии наличия монокультуры в мазке после культивирования). Идентификация быстрорастущих микроорганизмов в день выхода положительного флакона.
Фенотипическое определение чувствительности	До 2019 г. – автоматический бактериологический анализатор «VITEK 2 Compact» (bioMerieux, Франция). В настоящее время используется для плановых отделений стационара. С 2019 г. – автоматический бактериологический анализатор «Phoenix50» (BD, США) с дополнительным использованием панелей с расширенным спектром АМП («EMERGE Panels») для грамотрицательных возбудителей (NMIC-505 с типированием карбапенемаз по Амблер – используется для отделений повышенного риска развития ИСМП (реанимационные, гематологическое). Ручной диско-диффузионный метод с последующим прочтением результатов с помощью бактериологического анализатора «ADAGIO» (Bio-Rad, Франция) – для поликлинических отделений.
Выявление молекулярных механизмов АМР: • скрининговые исследования у пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений: биоматериал, собранный методом ректального мазка, бронхоальвеолярный лаваж, моча; • плановые исследования – любой биоматериал из отделений стационара; • исследование чистой культуры микроорганизмов.	До июля 2021 г. – на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот С1000 CFX96 (Bio-Rad, Франция). С июля 2021 г. – на амплификаторе детектирующем «ДТлайт» в модификации 4S1 (ДНК-Технология, Россия) с помощью набора «БактРезиста» (ДНК-Технология, Россия). Время выдачи результата ПЦР-исследования нативного биоматериала \approx 3–4 ч., чистой культуры микроорганизмов, в т.ч. гемокультуры \approx 2 ч. Режим работы: пробы, поступившие на исследование до 11 часов дня, выполняются в течение текущей рабочей смены. Доступность ПЦР-исследования с ноября 2022 г. – 7 дней в неделю.
Используемые критерии для интерпретации результатов определения чувствительности	EUCAST (с ежегодным обновлением). На этапе суммарного анализа конкретная версия критериев применяется только к результатам текущего года.
Лабораторная информационная система (ЛИС)	«АльфаЛАБ» с технологией штрихкодирования проб. Позволяет автоматизировать управление всеми процессами работы от регистрации пробы до выдачи результатов микробиологического исследования и формирования учетно-отчетных форм.
Доступ к локальным данным мониторинга АМР и результатам их анализа	Обновление локальных данных и предоставление информации для анализа на онлайн-платформе AMRcloud в ежемесячном режиме членам команды СКАТ и руководителям структурных подразделений стационара.

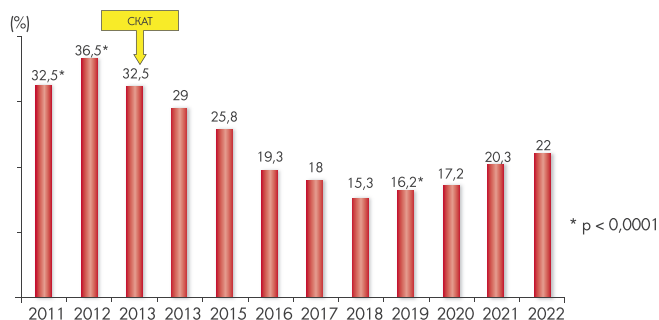


Рисунок 2. Доля микроорганизмов группы ESKAPE в общей структуре микробиоты стационара

В ходе реализации комплекса мероприятий СКАТ создан единый реестр микроорганизмов, включающий в себя данные о 61152 изолятах, полученных при проведении микробиологических исследований у пациентов, проходивших лечение в отделениях анестезиологии-реанимации и профильных отделениях стационара в период с 2011 по 2022 г.

При изучении уровня АМР в структуре микробиоты стационара основное внимание было сосредоточено на возбудителях группы ESKAPE (Рисунок 2).

Реализация мероприятий СКАТ позволила в целом снизить частоту выделения данной категории микроорганизмов в стационаре с 36,5% до 22% ($p < 0,0001$), что позволило уменьшить риски развития инфекций, вызванных микроорганизмами с высоким уровнем и потен-

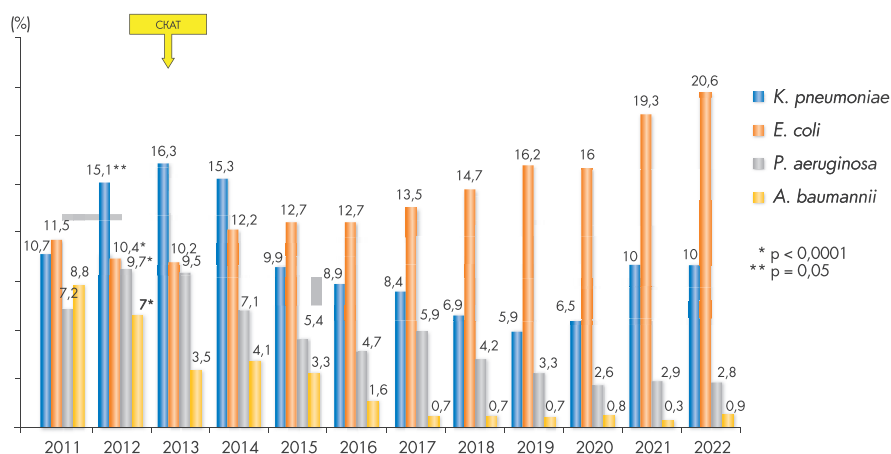


Рисунок 3. Доля основных грамотрицательных микроорганизмов в общей структуре микробиоты стационара

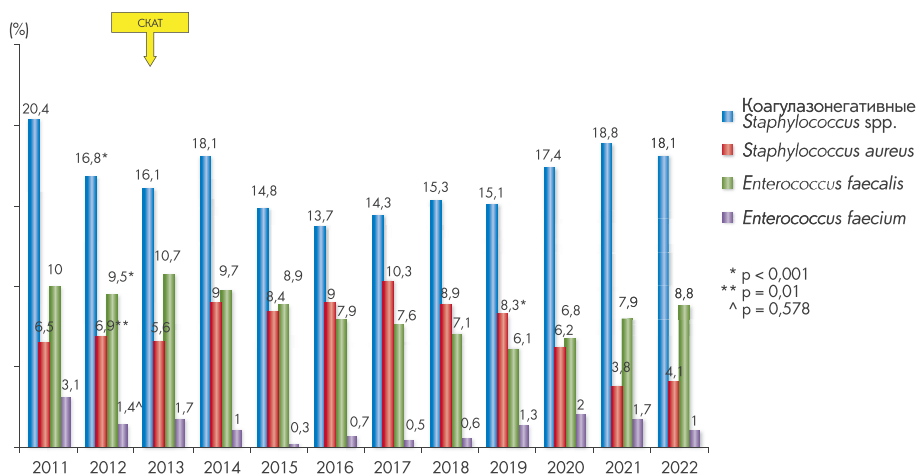


Рисунок 4. Доля основных грамположительных микроорганизмов в общей структуре микробиоты стационара

циалом развития АМР, и повысить эффективность стартовых схем эмпирической АМТ. Тем не менее, с 2019 г. в стационаре наблюдается прирост доли возбудителей этой группы с 16,2% до 22% ($p < 0,0001$) преимущественно за счет увеличения количества микроорганизмов, продуцирующих БЛРС (Рисунки 5–8).

Внедрение СКАТ привело к снижению доли грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов – *P. aeruginosa* (с 9,7% до 2,8%, $p < 0,0001$) и *A. baumannii* (с 7% до 0,9%, $p < 0,0001$). В сравнении с 2012 г. также наблюдалось статистически незначимое снижение доли *K. pneumoniae* в спектре микробиоты стационара с 15,1% до 10% ($p = 0,05$) (Рисунок 3). На протяжении всего периода имплементации СКАТ отмечается постепенный рост доли *E. coli* (с 10,4% до 20,6%, $p < 0,0001$) в общей структуре выделяемых микроорганизмов, при этом с точки зрения наличия природной и формирования приобретенной устойчивости к АМП, *E. coli* является более бла-

гоприятным возбудителем, по сравнению с другими грамотрицательными возбудителями из группы ESKAPE.

Для грамположительных микроорганизмов за весь период исследования с момента внедрения СКАТ наибольшее снижение частоты выделения наблюдалось для *S. aureus* в последние 4 года наблюдения: с 8,3% в 2019 г. до 4,1% в 2022 г. ($p < 0,001$), при этом доля MRSA в 2022 г. составила 6,4% (Рисунок 4). За период наблюдения отмечается невысокий уровень распространенности *E. faecium*, в 2022 г. он составил 1%, в том числе ванкомицинорезистентных изолятов из них – 4,3%. Ввиду низкой распространенности с учетом налаженных профилактических мер, данный микроорганизм не представлял больших сложностей для экологии стационара.

Рассматривая обобщенные данные о продукции БЛРС среди штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* (Рисунок 5), можно констатировать уменьшение их доли с 61,8% до 42,4%, ($p < 0,0001$).

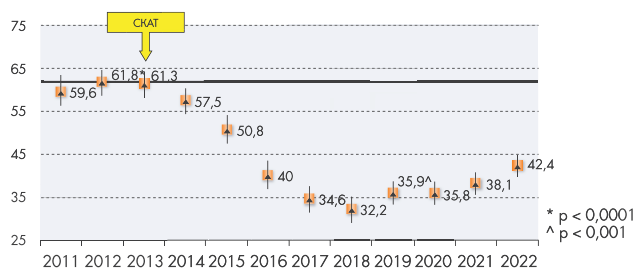


Рисунок 5. Доля изолятов *K. pneumoniae* и *E. coli*, продуцирующих БЛРС

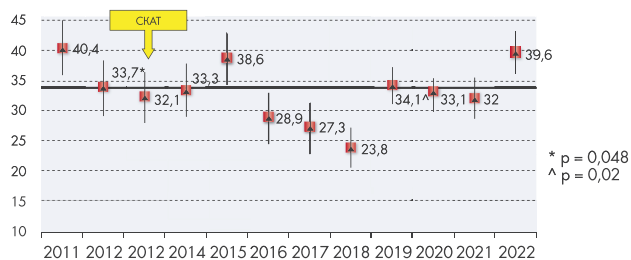


Рисунок 6. Доля изолятов *E. coli*, продуцирующих БЛРС

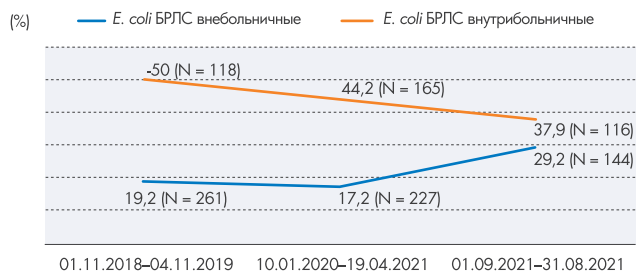


Рисунок 7. Доля БЛРС-продуцирующих изолятов *E. coli* при внебольничных и внутрибольничных инфекциях

В динамике с 2019 г. прослеживается негативный тренд роста продуцентов БЛРС с 35,9% до 42,4% ($p < 0,001$), что может быть следствием глобального распространения таких штаммов среди представителей порядка *Enterobacteriales* в России [15]. Наибольший вклад в увеличение доли продуцентов БЛРС в стационаре в 2022 г. (39,6%) по сравнению с 2021 г. (32%) и 2019 г. (34,1%, $p = 0,02$) произошел за счет *E. coli* (Рисунок 6).

При анализе этиологической структуры инфекций в стационаре за период с 1.11.2018 по 31.08.2022 гг. (Рисунок 7) установлено снижение частоты выделения БЛРС *E. coli* у пациентов с внутрибольничными инфекциями (с 50% до 37,9%) и рост доли БЛРС-продуцирующих *E. coli* у пациентов с внебольничными инфекциями (с 19,2% до 29,2%).

Увеличение потока пациентов с внебольничной инфекцией, вызванной кишечной палочкой, продуцирующей БЛРС, отражает общую тенденцию распростране-

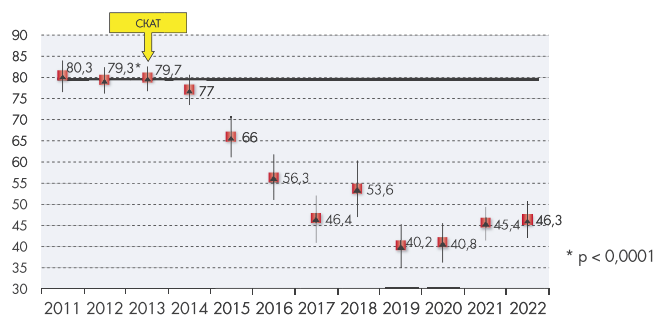


Рисунок 8. Доля изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС

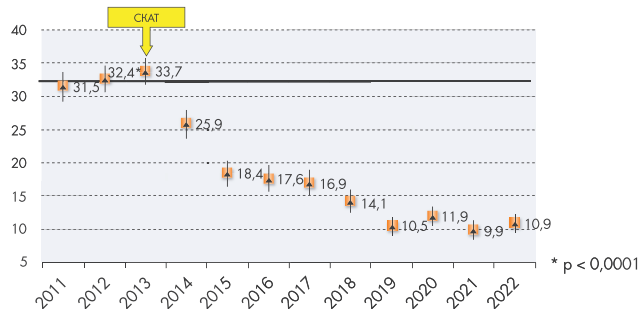


Рисунок 9. Доля изолятов грамотрицательных бактерий, устойчивых к меропенему

ния в последние годы таких штаммов, что может быть следствием бесконтрольного и нерационального применения антибиотиков во время пандемии COVID-19 в России. В настоящий момент в зарубежных публикациях существуют ограниченные данные с противоречивыми результатами о влиянии пандемии COVID-19 на рост и распространение БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. Так, с одной стороны, широкое использование антибиотиков и перегруженность систем здравоохранения способствует увеличению количества БЛРС-продуцирующих микроорганизмов, с другой – внедрение профилактических мероприятий и эпидемиологические ограничения, применяемые во многих медицинских учреждениях, имеют обратное действие [16]. Доля *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС в 2022 г. составила 46,3% (95% ДИ 42,2 – 50,4%) (Рисунок 8), что, тем не менее, существенно ниже уровня 2012 г. (79,3%) и данных национального мониторинга АМР. Согласно данным онлайн-платформы анализа данных резистентности к АМП в России – AMRmap, доля БЛРС-продуцирующих нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* за 2021 г. превышает 85% (вариабельность среди различных городов: 60–96%), а среди внебольничных изолятов – более 54% (вариабельность среди городов: 10–85%) (оценка по доле устойчивых к цефтазидиму изолятов).

При расчете доли резистентных к карбапенемам изолятов определялась устойчивость всех потенциально чувствительных грамотрицательных бактерий к меропе-

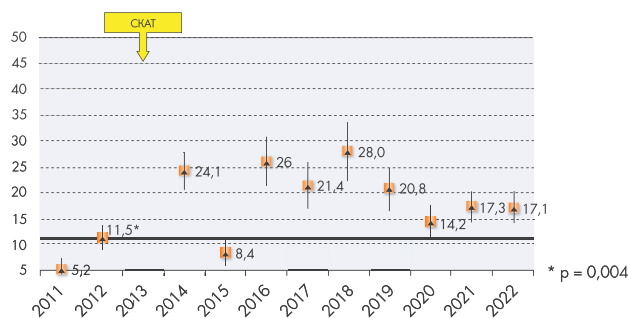


Рисунок 10. Доля изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к меропенему

нему (Рисунок 9) как к одному из маркерных антибиотиков этой группы. В целом наблюдается статистически значимое снижение доли устойчивых к меропенему грамотрицательных изолятов с 32,4% в 2012 г. до 10,9% в 2022 г. ($p < 0,0001$).

Среди наиболее неблагоприятных микроорганизмов в отношении потенциала формирования АМР – *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, доля карбапенемоустойчивых изолятов оставалась на достаточно высоком уровне. Так, 17,1% (95% ДИ 14,3–20,3%) изолятов *K. pneumoniae* в 2022 г. обладали механизмами резистентности к карбапенемам (Рисунок 10).

Доля карбапенемоустойчивых *P. aeruginosa* в 2022 г. составила 38,8%, (95% ДИ 46,4–31,2%), что значительно ниже уровня 2012 г. (62%; 95% ДИ 66,8–57,2%), $p < 0,0001$ (Рисунок 11).

Структурированный анализ составляющих индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) показал, что с 2012 г. достигнуто снижение ИЛУ для *P. aeruginosa* с 0,721 до 0,414 (Рисунок 12), преимущественно за счет снижения АМР; снижение ИЛУ *K. pneumoniae* с 0,728 до 0,434, *A. baumannii* с 0,96 до 0,707 и *E. coli* с 0,325 до 0,257 произошло как за счет уменьшения антибиотикорезистентности, так и благодаря сокращению потребления антибиотиков: практически полное прекращение применения цефалоспоринов III–IV поколения, ограничение потребления карбапенемов 2 группы и фторхинолонов.

Динамика общего потребления АМП (DDDh) по отношению к ежегодному числу пролеченных пациентов представлена на Рисунке 13. В результате внедрения СКПАТ удалось снизить DDDh практически в 3 раза: с 48,1 DDDh в 2012 г. до 17,2 DDDh в 2022 г. В 2020 г. произошел точечный рост потребления антибиотиков до 24,9 DDD/100 пациенто-дней, который был связан с перепрофилированием стационара в госпиталь для лечения пациентов с COVID-19.

Важной составляющей экономического эффекта реализации мероприятий СКПАТ стало сокращение прямых затрат на закупку антибиотиков, которые снизились с 54 до 25,6 млн руб., при этом общий объем экономии средств стационара за 10 лет по этой статье рас-

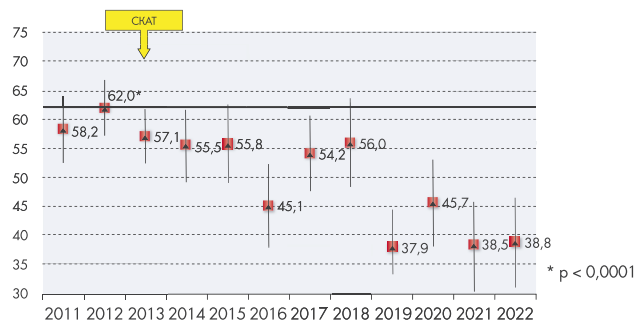


Рисунок 11. Доля изолятов *P. aeruginosa*, устойчивых к меропенему

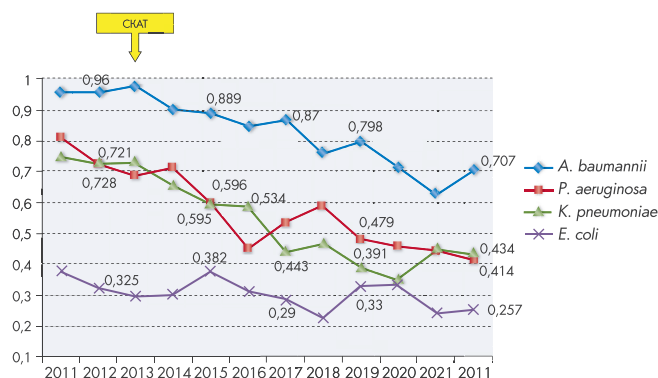


Рисунок 12. Изменения ИЛУ для грамотрицательных бактерий группы ESKAPE

хода составил 186,5 млн руб. Доля дженериков в общей структуре АМП до 2019 г. составляла в среднем 64%, но к 2022 г. достигла 98,4% (Рисунок 14). Такое преобладание над оригинальными препаратами обусловлено изменениями законодательства Российской Федерации с 2019 г. в отношении осуществления закупок лекарственных средств для медицинского применения. Локальный рост расходов на приобретение АМП в 2020 г. связан с формированием запаса лекарственных препаратов для госпиталя COVID-19.

В общей структуре потребления антибиотиков (Рисунок 15) за период исследования произошло увеличение главным образом потребления цефазолина – антибиотика группы цефалоспоринов I поколения – с 3,9 DDDh до 6,14 DDDh, который в настоящее время является в нашем стационаре базовым препаратом для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП). Данное изменение явилось следствием повышения приверженности проведения ПАП согласно утвержденному протоколу. Мероприятия по ограничению применения антибиотиков привели к уменьшению потребления таких АМП, как фторхинолоны с 12,3 до 1,8 DDDh, цефалоспоринов III–IV поколения с 10,32 до 0,62 DDDh, антисинегнойные карбапенемы с 3,2 до 0,91 DDDh, применение которых является критичным

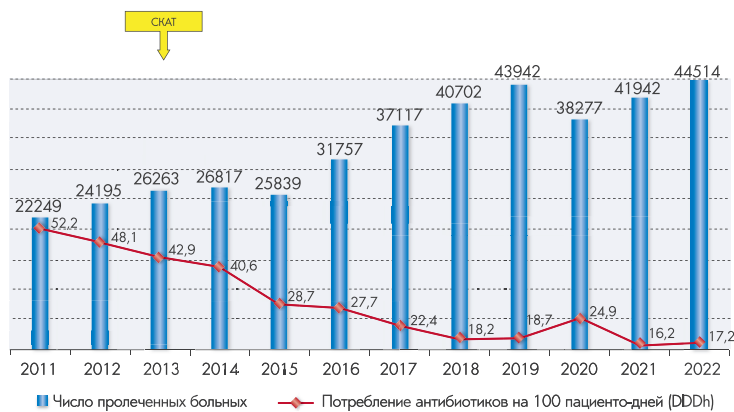


Рисунок 13. Динамика общего потребления антибиотиков в стационаре

в плане формирования АМР у потенциальных ESKAPE-патогенов. Также существенно сократилось потребление антибиотиков с активностью в отношении грамположительных возбудителей (ванкомицин, линезолид, даптомицин и др.) с 6,32 до 2,09 DDDh. Следует от-

метить, что основное ежегодное сокращение расходов на закупку АМП определенно связано с этими же четырьмя группами антибиотиков (Рисунок 16). Действительно, карбапенемы являются одними из наиболее дорогостоящих АМП, и основное сокращение расходов в 2022 г. на 14,7 млн в сравнении с 2012 г. произошло именно за счет данной группы антибиотиков. Это реализовано благодаря внедрению инновационных подходов к назначению эмпирической и целенаправленной АМТ (снижение потребления «больших» карбапенемов более чем в 3 раза) и в некоторой степени переходу на дженерики. Тем не менее, существенная экономия финансовых ресурсов в размере 15,7 млн рублей связана с сокращением потребления относительно недорогих по стоимости групп препаратов: цефалоспоринов III–IV поколения, фторхинолонов и АМП с активностью в отношении грамположительных возбудителей. Это напрямую связано с ограничением их нерационального применения в периоперационном периоде для пролонгированной антибиотикопрофилактики по псевдопока-

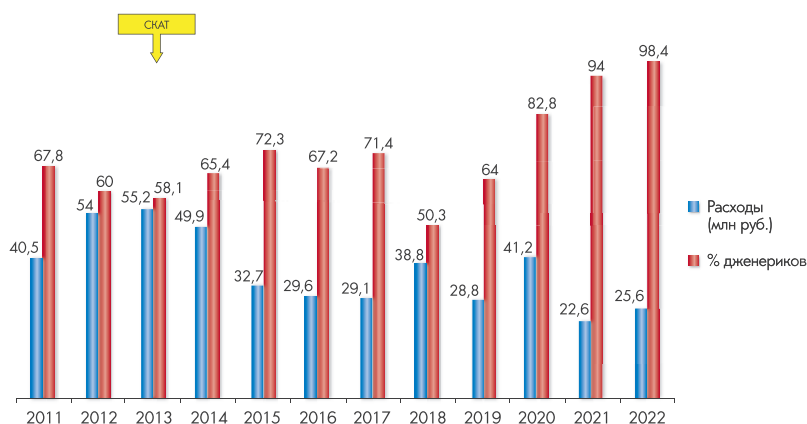


Рисунок 14. Расходы на закупку антибиотиков

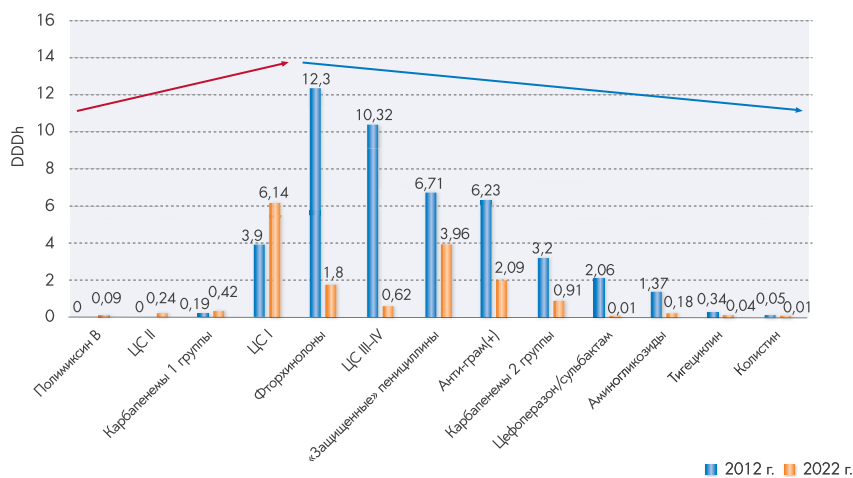


Рисунок 15. Структура потребления антибиотиков по группам (2012–2022 гг.)

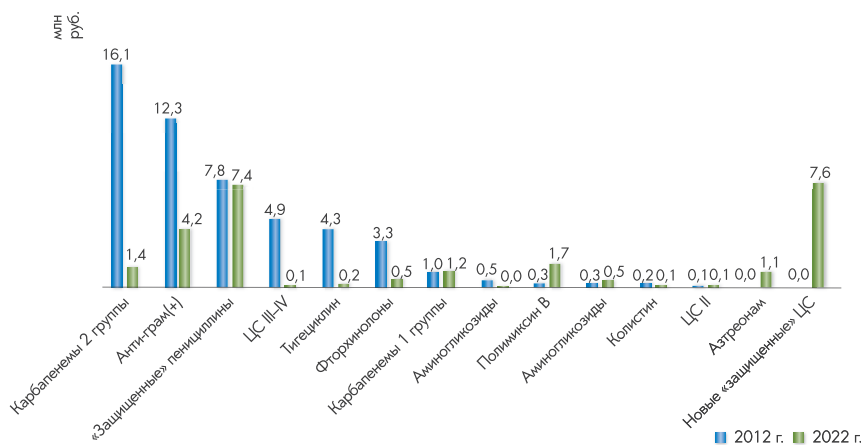


Рисунок 16. Изменение структуры расходов на закупку антибиотиков (2012–2022 гг.)

Таблица 2. Изменение частоты и длительности применения антибиотиков в ОАРИТ

Показатели	2012*	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p*
Число курсов АМТ в ОАРИТ на 1 больного, m (σ)	0,53 (0,6)	0,42 (0,6)	0,32 (0,5)	0,44 (0,6)	0,5 (0,6)	0,43 (0,8)	0,46 (0,7)	0,44 (0,6)	0,008
Средняя длительность курса АМТ, дней; M (Q1-Q3)	12 (8–19)	7 (5–10)	8 (6–12)	7 (5–10)	12 (7–15)	8 (6–14)	8 (6–12)	8 (6–12)	< 0,0001
Количество дней АМТ на 1 больного, дней; m (σ)	7,7 (12,1)	3,5 (7,8)	3,3 (7,8)	3,4 (5,9)	4,3 (6,9)	4,5 (8,8)	4,5 (8,0)	4,2 (7,2)	< 0,0001

Учитывая, что во многих случаях АМТ была начата в отделении реанимации и продолжена в профильном отделении, показатели средней длительности курса АМТ и количества дней АМТ рассчитаны для общей продолжительности (ОАРИТ + профильное отделение).

занятым (стояние дренажей, катетеров, высокотравматичная операция, коморбидность и пр.) у пациентов без признаков инфекции. В итоге в настоящее время при наличии показаний курс ПАП не превышает 1 суток, а в большинстве случаев ограничивается однократным предоперационным введением.

В результате внедрения СКАТ удалось снизить медиану продолжительности курса АМТ в специализированном отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), занимающемся лечением пациентов с инфекционными осложнениями, с 12 до 8 дней ($p < 0,0001$) и уменьшить показатель количества

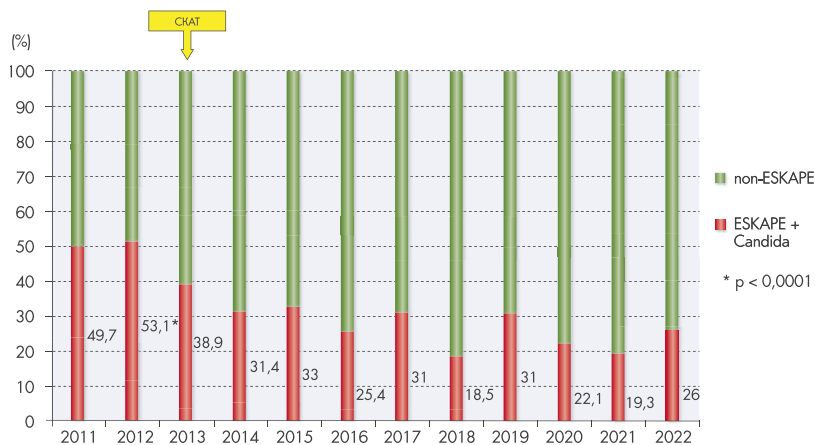


Рисунок 17. Доля ESKAPE-бактериемий и кандидемий

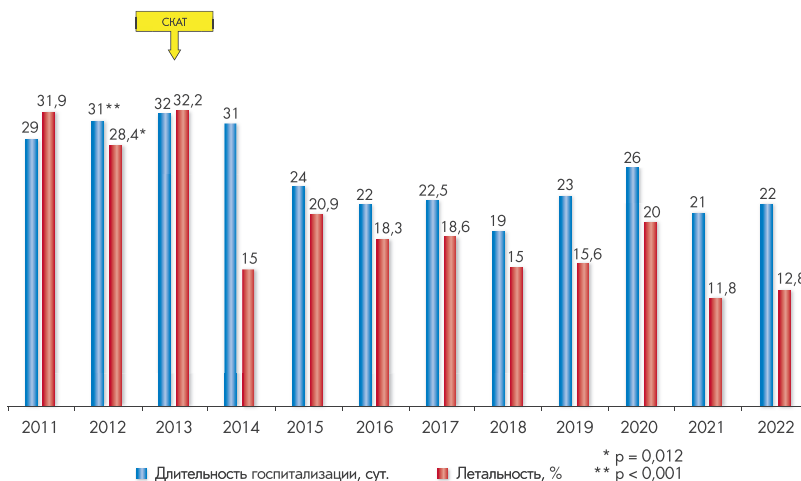


Рисунок 18. Вторичные исходы у пациентов с бактериемией

Таблица 3. Динамика уровня летальности и длительности пребывания в ОАРИТ у пациентов с инфекций

Показатели	2012*	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p*
Летальность от инфекции в ОАРИТ, n (%)	34 (13,6)	29 (13,0)	24 (12,6)	25 (9,5)	22 (9,0)	51 (26)	22 (12,6)	24 (13,9)	0,999
Длительность пребывания пациентов с инфекцией в ОАРИТ, сут.; M (Q1–Q3)	4 (1–9)	2 (1–8)	3 (1–9)	2 (1–6)	2 (1–6)	5 (2–11)	3 (1–7)	3 (1–7)	0,107

дней АМТ на 1 пациента с 7,7 до 4,2 дней ($p < 0,0001$) (Таблица 2), показатель числа курсов АМТ в ОАРИТ на 1 пациента также значительно сократился.

Показателем клинической эффективности внедрения СКАТ является частота бактериемий, вызванных полирезистентными возбудителями группы ESKAPE, ассоциированных с высокой летальностью, и частота кандидемий (Рисунок 17) [17].

Общая доля данных возбудителей в этиологической структуре инфекций кровотока в стационаре сократилась с 53,1% до 26% ($p < 0,0001$), что привело к снижению летальности у пациентов с бактериемией с 28,4% до 12,8% ($p = 0,012$) (Рисунок 18), а медиана длительности госпитализации сократилась с 31 до 22 суток ($p < 0,001$).

При этом общий уровень летальности от инфекций у реанимационных больных в 2022 г. значимо не изменился (Таблица 3), медиана длительности пребывания в ОАРИТ у пациентов с инфекцией составила 3 дня. Эти показатели являются важным отражением безопасности внедрения СКАТ и подходов, направленных на рациональное применение АМП, приводящих к значительному сокращению их потребления в стационаре. Ограничительные стратегии в отношении этой жизненно важной группы лекарственных препаратов на начальных этапах неизменно встречают негативное отношение врачей, назначающих антибиотики, и страх с их стороны в отношении возможного ухудшения клинических исходов у пациентов с инфекцией. Однако, как

правило, разумные подходы к использованию АМП не вызывают ухудшения показателей летальности и длительности госпитализации. К похожему выводу приходят и наши зарубежные коллеги [18].

Заключение

Подводя итоги проделанной работы, следует отметить комплексность реализованного подхода и интервенций в базовые процессы деятельности стационара, затрагивающие широкий спектр мероприятий по профилактике, диагностике и терапии инфекций. Реализация СКАТ в стационаре позволила снизить распространенность и уровень устойчивости к антибиотикам микроорганизмов группы ESKAPE, оптимизировать уровень потребления антибиотиков в стационаре, сократить количество и продолжительность курсов АМТ у больных в ОАРИТ, снизить долю возбудителей группы ESKAPE в структуре инфекций кровотока, уровень летальности и длительности госпитализации у данной категории больных. Внедрение мероприятий СКАТ позволило достичь положительного прямого экономического эффекта в виде значимого сокращения расходов на закупку АМП. Представленные данные убедительно демонстрируют эффективность программы управления назначением антибиотиков для противодействия распространению АМП и достижения лучших результатов АМТ в отдельно взятом многопрофильном стационаре в эпоху глобального роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Благодарность

Выражаем глубокую признательность членам команды СКАТ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России: Левчуку Александру Львовичу, Габоян Яне Сергеевне, Тертицкой Анне Борисовне и сотрудникам отдела экспертизы и контроля качества, Ловцевичу Николаю Викторовичу, Дементенко Марии Викторовне, Шилкину Дмитрию Николаевичу, Амаевой Рамине Зейнутдиновне, Юдиной Ольге Витальевне,

Лузину Максиму Валерьевичу, Рыжкову Ивану Александровичу, Меньшикову Денису Викторовичу, Гриценко Елене Анатольевне, Плаксину Игорю Владимировичу, Жуковцу Александру Ивановичу, Юмцуновой Наталье Александровне, сотрудникам микробиологической лаборатории за ежедневный вклад в процесс внедрения мероприятий СКАТ в стационаре; Фатееву Сергею Анатольевичу за помощь в статистической обработке материала для статьи.

Литература

1. The World Health Organization (WHO). 2020 Antibiotic resistance. Available at: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance. Accessed April 09, 2023.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial Resistance. Available at: www.cdc.gov/drugresistance/. Last Reviewed: December 17, 2021. Accessed April 09, 2023.
3. World Medical Association. WMA statement on antimicrobial resistance. Available at: www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-resistance-to-antimicrobial-drugs. Accessed April 09, 2023.
4. Federal Law of December 30, 2020 N 492-ФЗ "On biological safety in the Russian Federation". Russian. (Федеральный закон от 30.12.2020 N 492-ФЗ "О биологической безопасности в Российской Федерации".)
5. The World Health Organization (WHO). Turning Plans into Action for Antimicrobial Resistance (AMR) Working Paper 2.0: Implementation and Coordination. Available at: [www.who.int/publications/i/item/turning-plans-into-action-for-antimicrobial-resistance-\(-amr\)-working-paper-2.0-implementation-and-coordination](http://www.who.int/publications/i/item/turning-plans-into-action-for-antimicrobial-resistance-(-amr)-working-paper-2.0-implementation-and-coordination). Published 2019. Accessed April 09, 2023.
6. Department of Health and Social Care. Tackling antimicrobial resistance 2019 to 2024: the UK's five-year national action plan. Available at: www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-action-plan-for-antimicrobial-resistance-2019-to-2024. Published 2019. Accessed April 09, 2023.
7. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3903-3910. DOI: 10.2147/IDR.S234610
8. Buchy P., Ascioğlu S., Buisson Y., Datta S., Nissen M., Tambyah P.A., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis.* 2020;90:188-196. DOI:10.1016/j.ijid.2019.10.005
9. ISGlobal. Antimicrobial resistance. Available at: www.isglobal.org/en/antimicrobial-resistance. Accessed April 9, 2023.
10. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Procenko D.N., Beloborodov V.B., Brusina E.B., et al. SCAT (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) Programme in Inpatient Care: Russian Clinical Guidelines. (Eds. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N.). Moscow: Pero; 2018. 156 p. Russian. (Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брусина Е.Б. и соавт. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. (под ред. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н.). Москва: Pero; 2018. 156 с.)
11. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr, Gerding D.N., Weinstein R.A., Burke J.P., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-177. DOI: 10.1086/510393
12. Donà D., Barbieri E., Daverio M., Lundin R., Giaquinto C., Zaoutis T., et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):3. DOI: 10.1186/s13756-019-0659-3 [Erratum in: *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):59. DOI: 10.1186/s13756-020-00720-x]
13. Dik J.W., Hendrix R., Poelman R., Niesters H.G., Postma M.J., Sinha B., et al. Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(6):569-575. DOI: 10.1080/14787210.2016.1178064
14. Baur D., Gladstone B.P., Burkert F., Carrara E., Foschi F., Döbele S., et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):990-1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
15. Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., 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. Russian. (Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гуса-

ров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и соавт. 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

16. Mai H.T.T., Espinoza J.L. The impact of COVID-19 pandemic on ESBL-producing Enterobacterales infections: a scoping review. *Antibiotics*. 2023;12(6):1064. DOI: 10.3390/antibiotics12061064
17. Marturano J.E., Lowery T.J. ESKAPE pathogens in bloodstream infections are associated with higher cost and mortality but can be predicted using diagnoses upon admission. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz503. DOI: 10.1093/ofid/ofz503
18. Davey P., Marwick C.A., Scott C.L., Charani E., McNeil K., Brown E., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4