



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.iacsmc.ru](http://www.iacsmc.ru)

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

**Подписные индексы**

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

**82125** – единый подписной индекс;

**T6708** – для юридических лиц.

**Подписка на сайте издателя**

<https://service.iacsmc.ru>

**Адрес для корреспонденции**

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

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
[www.cmac-journal.ru](http://www.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

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

## Содержание

252 От редакции

### Болезни и возбудители

- Козлов Р.С., Андреева И.В., Стецюк О.У., Муравьев А.А.  
**254** Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями: взгляд через призму клинических рекомендаций  
 Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Воропаев А.Д., Маркова Ж.В., Сацук А.В., Баламожнова А.О., Новичкова Г.А.  
**266** Эпидемиологическое расследование вспышки кандидемий, вызванной *C. parapsilosis*, в центре детской гематологии/онкологии

### Антибиотикорезистентность

- Гординская Н.А., Беляева Е.В., Борискина Е.В., Кряжев Д.В.  
**272** Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах  
 Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А., Демантиенко М.В., Габоян Я.С., Пивкина А.И., Гриценко Е.А.  
**277** Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы  
 Шедько Е.Д., Тимошина О.Ю., Азизов И.С.  
**287** Молекулярная эпидемиология генов группы *trc*

### Опыт работы

- Гороховский В.С., Слободенюк Е.В., Бобровникова М.Ю., Дьяченко С.В.  
**302** Влияние сотовых телефонов медицинского персонала на распространение проблемных резистентных микроорганизмов  
 Иванова О.В., Эйдельштейн И.А., Ромашов О.И., Козлов Р.С.  
**306** Оценка влияния мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающих устойчивость к макролидам, на тяжесть течения внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста, находившихся на лечении в Смоленском военном госпитале  
 Егорова С.А., Кафтырева Л.А.  
**314** Методологические подходы к определению чувствительности штаммов *Salmonella* к фторхинолонам

## Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы

Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А., Дементенко М.В., Габоян Я.С., Пивкина А.И., Гриценко Е.А.

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

### Контактный адрес:

Виталий Геннадьевич Гусаров  
Эл. почта: gusarovvg@  
pirogov-center.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции, стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ), ESKAPE, потребление антибиотиков, экономическое бремя.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В обзоре выполнен анализ современного состояния проблемы антибиотикорезистентности в медицинских организациях. Выделены предпосылки к созданию инструментов управления уровнем устойчивости микроорганизмов к антибиотикам в стационаре. Представлены результаты реализации стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре, включая изменение структуры возбудителей инфекций и уровня их антибиотикорезистентности. Проведена оценка экономического бремени антибиотикорезистентности и определены изменения показателей качества работы стационара, связанные с лечением нозокомиальных инфекций.

Review

## Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects

Karpov O.E., Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Orlova O.A., Petrova L.V., Kamyshova D.A., Dementienko M.V., Gaboyan Ya.S., Pivkina A.I., Gritsenko E.A.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

### Contacts:

Vitaly G. Gusarov  
E-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru

Key words: antimicrobial resistance, nosocomial infections, antimicrobial stewardship program, ESKAPE, antibiotic consumption, economic burden.

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

The analysis of the current state of antimicrobial resistance was performed and used as the basis for the implementation of modern tools of antimicrobial stewardship program in hospital practice. As a result, the structure of nosocomial pathogens and the prevalence of resistant isolates in a hospital were affected. Antibiotic consumption and economic burden of antimicrobial resistance have decreased, and treatment quality indicators for nosocomial infections have changed.

### Введение

Антибиотикорезистентность (АБР) – это естественное свойство микроорганизмов, запрограммированное в их природе. Она не является чем-то эксклюзивным для микробов и, конечно, не является «изобретением» человечества. Иначе необъясним тот факт, что представители микробиомов, которые были изолированы от контакта с человеком миллионы лет, имеют в своем геноме детерминанты устойчивости к современным антибиотикам (макролиды, даптомицин и др.) [1]. Очевидно, что АБР микроорганизмов позволяет им противостоять неблагоприятным условиям среды и бороться за ареал обитания.

В то же время неоспоримо, что деятельность человека в эпоху после изобретения пенициллина обострила проблему АБР как никогда ранее. Еще Александр Флеминг – первооткрыватель пенициллина – в своей Нобелевской речи предостерегал от нерационального использования антибиотиков и предсказал формирование устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) у бактерий, вызывающих инфекции у человека [2]. Теперь, когда антибиотики плотно вошли в нашу повседневную жизнь и широко используются в сельском хозяйстве, животноводстве, медицине, мы столкнулись с глобальным

ростом АБР, о чем свидетельствуют данные, представленные ВОЗ [3].

Вклад медицинского сообщества в появление и распространение резистентных штаммов микроорганизмов не подлежит сомнению. Проблема заключается в чрезмерно широком применении АМП у пациентов, часто без наличия на то показаний. Так, медицинский портал Medscape совместно с группой WebMD провели опрос 796 клиницистов. Оказалось, что 95% из них хотя бы раз в своей практике назначали антибиотики, когда не были уверены в их необходимости [4]. Причинами нецелевого применения АМП являются ожидание пациентом назначенного лечения (особенно в амбулаторной практике), тяжесть и длительность инфекций, неопределенность диагноза, выраженная коморбидность, потенциальный риск неблагоприятного исхода, неспособность отличить колонизацию от инфекции, увеличение продолжительности периоперационной антибиотикопрофилактики до удаления дренажей и снятия кожных швов, нежелание проводить дескалацию антимикробной терапии (АМТ), а также влияние фармацевтических компаний [5–7]. В основе большинства этих причин лежит страх перед инфекцией, запрограммированный в нас на генетическом уровне еще с тех времен, когда человек не имел эффективных средств лечения инфекционной патологии. В итоге нерациональное использование АМП приводит к формированию АБР, в том числе у микроорганизмов, которые вызывают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). В условиях стационаров данная ситуация часто усугубляется низким уровнем инфекционной безопасности и контроля, что способствует распространению устойчивых нозокомиальных штаммов и делает экологию госпитальной среды попросту опасной для пациента [8–11].

### Бремя антибиотикорезистентности для современной медицины

Недооценка значимости проблемы АБР руководителями медицинских организаций и, как следствие, отсутствие плана мероприятий по ее сдерживанию приводят к серьезным последствиям и делают ситуацию с инфекционными осложнениями в стационаре неуправляемой. Следует осознавать, что АБР – это реальные трудозатраты, жизни пациентов, а также значительные финансовые расходы для лечебного учреждения [12].

Глобальные последствия роста АБР наиболее ярко были представлены в обзоре, подготовленном группой

британских экономистов под руководством O'Neill J. [13]. Первоначальные исследования, которые рассматривали лишь самую очевидную часть влияния АБР, показали, что продолжающийся рост устойчивости к АМП к 2050 г. будет приводить к смерти 10 млн человек ежегодно и снижению валового внутреннего продукта на 2–3,5%, т.е. мировым потерям в 100 трлн долларов США [13]. Безусловно, большая часть этих потерь будет связана с оказанием медицинской помощи.

Госпитализированные пациенты с инфекциями, вызванными резистентными микроорганизмами, имеют худший прогноз в сравнении с инфекциями той же этиологии, но без детерминант АБР. Так, например, в недавно завершеном исследовании PANORAMA показано, что среди пациентов с инфекциями кровотока, вызванными карбапенеморезистентными энтеробактериями, летальность была на 15% выше, а длительность госпитализации – на 3,7 дней больше [14]. В другом европейском исследовании, посвященном стафилококковым бактериемиям, продемонстрировано, что вероятность летального исхода при бактериемии, вызванной метициллинорезистентным золотистым стафилококком, почти в 2 раза выше таковой для инфекций кровотока, вызванных метициллиночувствительным золотистым стафилококком [15]. В работе североамериканских ученых среди госпитализированных пациентов с катетер-ассоциированной инфекцией мочевых путей, осложненной сепсисом, доказана корреляция между устойчивостью *E. coli* к АМП и летальностью [16]. Аналогичные данные можно найти в других многочисленных публикациях [17–22].

С целью определения клинического и экономического бремени АБР в стационаре ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (далее – Пироговский центр) также был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с инфекцией в специализированном отделении реанимации за период с января 2017 г. по декабрь 2018 г. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия детерминант АБР у возбудителя инфекции: группа 1 (АБР+) – 146 пациентов, группа 2 (АБР-) – 184 пациента. Учитывали любую фенотипическую устойчивость к антибиотикам. Результаты анализа представлены в Таблице 1.

Установлено, что наличие инфекции, вызванной антибиотикорезистентным штаммом, приводило к значимому ухудшению прогноза заболевания. Так, медиана длительности госпитализации в группе 1 составила 7 (2–18) дней против 2 (1–5,5) дней в группе 2 ( $p < 0,00001$ ), а летальность была почти в 2 раза выше: 17,8% и 9,2%

Таблица 1. Клинические и экономические эффекты АБР

| Критерий оценки  | АБР+<br>(n = 146)  | АБР-<br>(n = 184) | P         |
|--|--------------------|-------------------|-----------|
| Средняя длительность госпитализации в ОРИТ, сут.<br>Me (Q1–Q3) | 7 (2–18)           | 2 (1–5,5)         | < 0,00001 |
| Летальность, n (%)   | 26 (17,8)          | 17 (9,2)          | < 0,01    |
| Средняя стоимость лечения в ОРИТ, тыс. руб.<br>Me (Q1–Q3)      | 330,7 (74,2–872,9) | 69,4 (33,9–269,8) | < 0,00001 |

Стоимость лечения рассчитана по счетам за оказанные медицинские услуги согласно прейскуранту лечебного учреждения.

соответственно ( $p < 0,01$ ). Безусловно, это отразилось и на экономической составляющей реанимационного лечения, которая при АБР+ инфекции в 4,7 раза превышала таковую в случае отсутствия детерминант АБР у возбудителей инфекции ( $p < 0,00001$ ).

### Инструменты управления антибиотикорезистентностью

В современной литературе накоплено достаточно данных, указывающих на взаимосвязь между потреблением определенных групп антибиотиков в стационаре и распространением нозокомиальных штаммов с конкретными механизмами АБР.

Ярким примером такой корреляции является широкое применение цефалоспоринов III–IV поколения (ЦС III–IV) и связанный с этим рост распространенности штаммов энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [23–27]. В другой работе рост распространенности карбапенморезистентной *K. pneumoniae* в трех китайских госпиталях связывали со значимой тенденцией к увеличению потребления карбапенемов и ЦС III [28]. Широкомасштабное исследование, охватывающее период с 2001 по 2018 г., основанное на данных Европейской сети наблюдения за потреблением АМП (ESAC-Net) и Европейской сети наблюдения за устойчивостью к АМП (EARS-Net), продемонстрировало зависимость между применением ЦС III–IV, фторхинолонов и карбапенемов и уровнем резистентности к данным классам антибиотиков у изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* [29].

В настоящее время на основе имеющихся данных о зависимости между потреблением АМП и развитием устойчивости к ним предпринимаются попытки создания математических моделей прогнозирования АБР, которые могут стать основой для управления ее распространением как в стационарах, так и в обществе в целом [30–36]. Эти модели, безусловно, могут оказать помощь в оценке рисков роста АБР при расширении потребления той или иной группы АМП в стационаре или популяции. Однако сами авторы публикаций указывают на существенные ограничения применения математического моделирования изменений устойчивости микроорганизмов, так как этот процесс не имеет линейной зависимости, является многофакторным, а экспериментально проверить правомерность расчетных прогнозов в практической медицине не всегда возможно.

Большее значение в плане сдерживания АБР в настоящее время приобрели комплексные программы управления назначением антибиотиков, в которых обозначены основополагающие принципы их использования и практические шаги, направленные на организацию системы ограничения распространенности штаммов микроорганизмов, устойчивых к АМП, в медицинских организациях. За рубежом данные программы носят название «antimicrobial stewardship program – ASP». Первое использование данного термина относится к статье 1996 г., в которой McGowan J. и Gerding D. утверждали, что надлежащее использование АМП может предотвратить или даже повернуть вспять тенденции АБР [37]. Сейчас такие программы получили ши-

рокое распространение, в том числе вышли на уровень Всемирной организации здравоохранения и внедряются в больницах по всему миру [38–41]. В Российской Федерации подобная программа получила название «стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ) и нашла свою нишу во многих стационарах страны, основные принципы ее были сформированы в 2012 г. [42].

### Результаты внедрения СКАТ в Пироговском центре

Программа СКАТ внедрена в Пироговском центре, начиная с 2013 г. Для оценки эффективности внедрения СКАТ существует множество показателей, включая уровень АБР нозокомиальных возбудителей, потребление антибиотиков, целесообразность, длительность и стоимость АМТ, клинические исходы пациентов с инфекцией и др. [43, 44]. Влияние СКАТ на данные показатели неоднозначно оценивается специалистами и часто представляет собой предмет для дискуссии, однако наш многолетний опыт внедрения программы позволяет сказать, что во главу угла должны быть поставлены данные об изменении АБР нозокомиальных штаммов микроорганизмов, так как именно она влияет на все остальные параметры, включая клинические исходы.

Так, реализация мероприятий СКАТ в Пироговском центре позволила существенно снизить распространенность возбудителей группы ESKAPE в общей структуре микробиоты стационара с 36,5% в 2012 г. до 15,3% в 2018 г. ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 1). Важным показателем

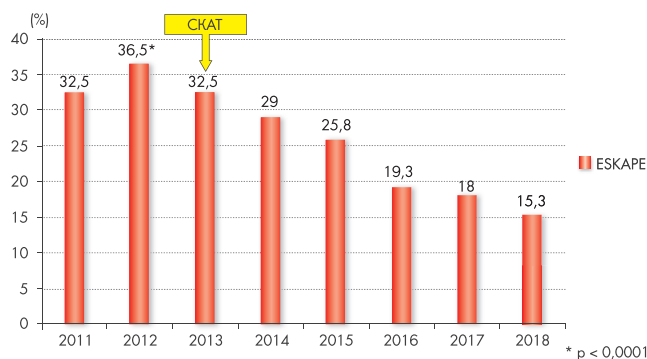


Рисунок 1. Распространенность возбудителей группы ESKAPE в стационаре

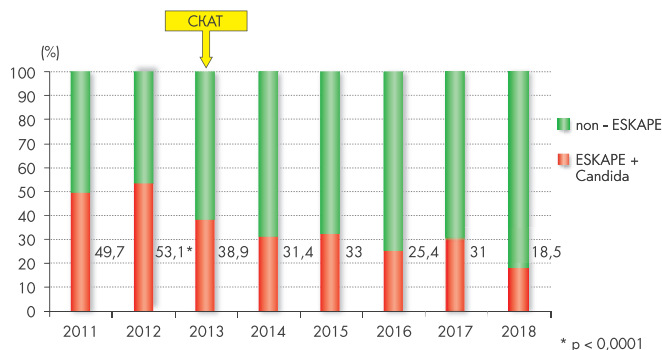
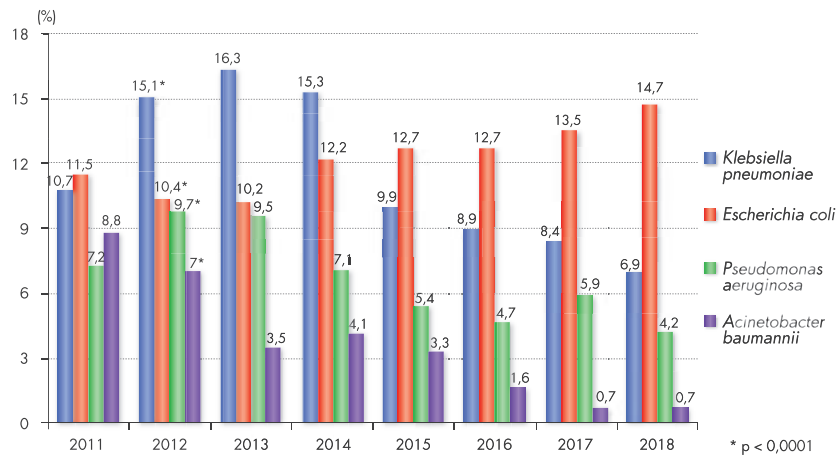


Рисунок 2. Доля ESKAPE-бактериемий и кандидемий



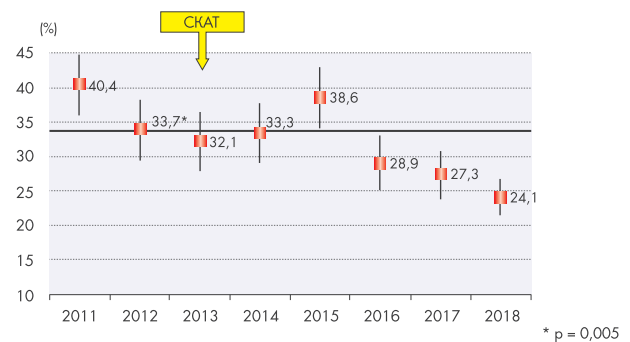
**Рисунок 3.** Доля основных грамотрицательных возбудителей инфекций в общей структуре микроорганизмов стационара

микробиологической и клинической эффективности внедрения СКАТ является частота ESKAPE-ассоциированных бактериемий и кандидемий (Рисунок 2). Общая доля этих возбудителей в структуре инфекций кровотока снизилась с 53,1% в 2012 г. до 18,5% в 2018 г. ( $p < 0,0001$ ). Это наименьший показатель за всю историю наблюдений в Пироговском центре, и он полностью отражает тенденцию распространенности патогенов группы ESKAPE в общей микробиологической структуре стационара (Рисунок 1).

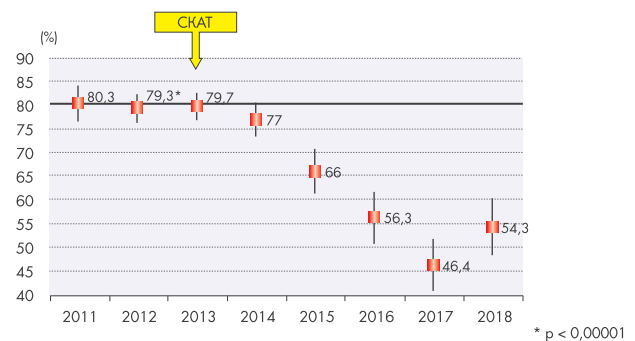
Уменьшение представительства возбудителей группы ESKAPE на фоне проводимых мероприятий сопровождалось и сокращением доли наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов (Рисунок 3). Так, после внедрения СКАТ наблюдается устойчивая тенденция к снижению распространенности *P. aeruginosa* (с 9,7% до 4,2%,  $p < 0,0001$ ), *A. baumannii* (с 7% до 0,7%,  $p < 0,0001$ ) и *K. pneumoniae* (с 15,1% до 6,9%,  $p < 0,0001$ ) в сравнении с 2012 г. Эти грам(-) бактерии обладают наибольшим потенциалом АБР и представляют серьезную проблему в плане выбора эффективной стартовой и целенаправленной АМТ в большинстве стационаров по всему миру. За весь период наблюдения отмечается значимый рост доли *E. coli* (с 10,4% до 14,7%,  $p < 0,0001$ ) в общей структуре микроорганизмов, который может быть компенсаторным. Однако кишечная палочка является более благоприятным возбудителем с точки зрения природной и приобретенной устойчивости к АМП, что делает эту тенденцию менее тревожной в сравнении с другими грам(-) бактериями группы ESKAPE.

Динамика изменений АБР грам(-) микроорганизмов, в частности продукции БЛРС, определяющих устойчивость к ЦС III–IV, представлена на Рисунках 4 и 5. При анализе данного показателя видно, что достигнутые изменения статистически значимы для обоих микроорганизмов, однако в большей степени касаются *K. pneumoniae* – 79,3% (95%-й ДИ 76,4–82,2%) против 54,3% (95%-й ДИ 48,3–60,3%) ( $p < 0,00001$ ) и в меньшей степени *E. coli* – 33,7% (95%-й ДИ 29,2–38,2%) против 24,1% (95%-й ДИ 21,4–26,8%) ( $p < 0,01$ ).

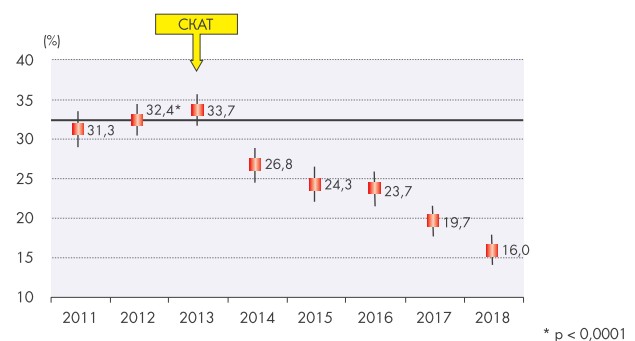
При расчете устойчивости к карбапенемам опреде-



**Рисунок 4.** Доля штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС



**Рисунок 5.** Доля штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС



**Рисунок 6.** Доля штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых хотя бы к одному карбапенему



ляли устойчивость всех потенциально чувствительных грам(-) бактерий хотя бы к одному из представителей этого класса АМП (Рисунок 6). Оказалось, что аналогично динамике с продукцией БЛРС после внедрения СКАТ наблюдается значимое снижение устойчивости к данному классу АМП – с 32,4% (95%-й ДИ 30,4–34,4%) до 16,0% (95%-й ДИ 14,1–17,9%) ( $p < 0,0001$ ). По уровню фенотипической устойчивости Enterobacteriales к карбапенемам в 2018 г. их можно расположить следующим образом: имипенем/циластатин (11,1%) > эртапенем (7,8%) > меропенем (5,3%) > дорипенем (4,7%).

## Обсуждение результатов реализации СКАТ

В чем же суть управления АБР? На что мы в первую очередь влияем теми или иными действиями: на возможность реализации генетических детерминант устойчивости к АМП или на популяционную распространенность (долю) антибиотикорезистентных штаммов нозокомиальных микроорганизмов? Наиболее вероятно, имеют место оба механизма, преобладающие в той или иной степени.

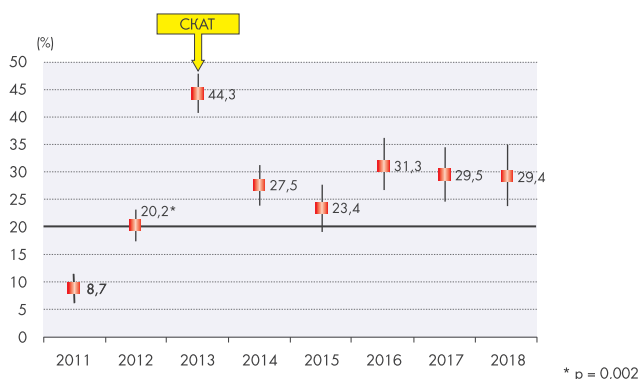
Фенотипическому проявлению генов АБР во многом способствует уровень потребления антибиотиков. Так, при анализе устойчивости к карбапенемам наиболее неблагоприятных в этом плане микроорганизмов – *K. pneumoniae* (Рисунок 7) и *P. aeruginosa* (Рисунок 8) – видно, что, несмотря на общую тенденцию к снижению резистентности грам(-) микроорганизмов стационара, доля карбапенеморезистентных штаммов этих бактерий сохраняется на высоком уровне и существенно не меняется в течение последних лет. Почти треть штаммов *K. pneumoniae* обладает теми или иными механизмами резистентности к карбапенемам, и этот показатель имеет тенденцию к росту в сравнении с 2012 г. (29,4% против 20,2%,  $p = 0,002$ ). Более половины штаммов *P. aeruginosa* были резистентны к карбапенемам, частота их выделения значимо не изменилась в сравнении с 2012 г. (65,3% против 56,8%,  $p = 0,053$ ). Устойчивость к карбапенемам 2-й группы практически одинакова для каждого препарата и составляет 59% для дорипенема, 56% для имипенема/циластатина, 54% для меропенема.

Высокий уровень резистентности *K. pneumoniae* и

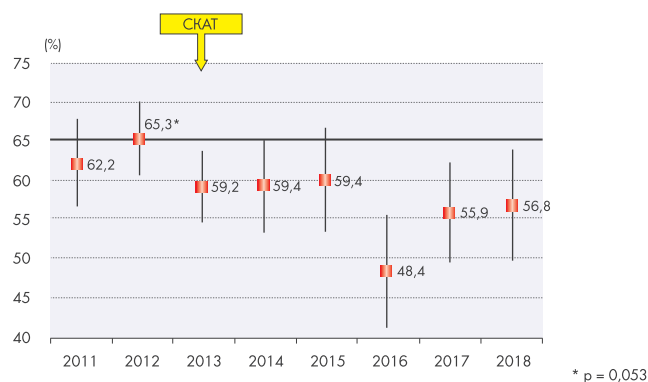
*P. aeruginosa* к карбапенемам мы связываем с двумя основными причинами. С одной стороны, это сохраняющееся высокое потребление данной группы антибиотиков в стационаре (Рисунок 9). С другой стороны, мощный потенциал формирования устойчивости к разным группам АМП именно у указанных микроорганизмов в отличие от других грам(-) бактерий. К сожалению, из-за отсутствия других альтернатив в 2018 г. карбапенемы оставались базовыми АМП для лечения инфекций у пациентов группы высокого риска (ОРИТ, гематология, онкология и др.), что поддерживало значимый уровень их потребления, который существенно не снизился по сравнению с 2012 г. Однако комплексная реализация СКАТ позволила сдерживать прогрессирующее распространение карбапенеморезистентных штаммов, возможно, за счет уменьшения экспрессии генов АБР у данных микроорганизмов и сокращения их горизонтальной и вертикальной передачи. По мере регистрации на российском рынке новых АМП других групп, обладающих активностью против полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, ситуация с множественной устойчивостью к антибиотикам может существенно поменяться благодаря появлению карбапенемозамещающих технологий и сокращению потребления карбапенемов. Что касается механизмов резистентности, то в 2018 г. в Пироговском центре отсутствовала возможность рутинного определения продукции карбапенемаз, что не позволило дифференцировать причины устойчивости к данной группе АМП.

Другим механизмом снижения АБР при реализации СКАТ является замещение проблемных нозокомиальных штаммов микроорганизмами с низким потенциалом устойчивости за счет уменьшения «параллельного ущерба» использования АМП, связанного с существенным снижением потребления отдельных наиболее неблагоприятных в этом отношении групп (Рисунок 9). Это позволяет, с одной стороны, не создавать условий для вытеснения нормальной микробиоты пациента и селекции штаммов, устойчивых к антибиотикам, с другой стороны, препятствует формированию новых или активации имеющихся детерминант АБР у микроорганизмов, обладающих таким потенциалом.

После реализации СКАТ в стационаре Пироговского центра в 2018 г. в сравнении с 2012 г. произошел неко-



**Рисунок 7.** Доля штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых хотя бы к одному карбапенему



**Рисунок 8.** Доля штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых хотя бы к одному карбапенему

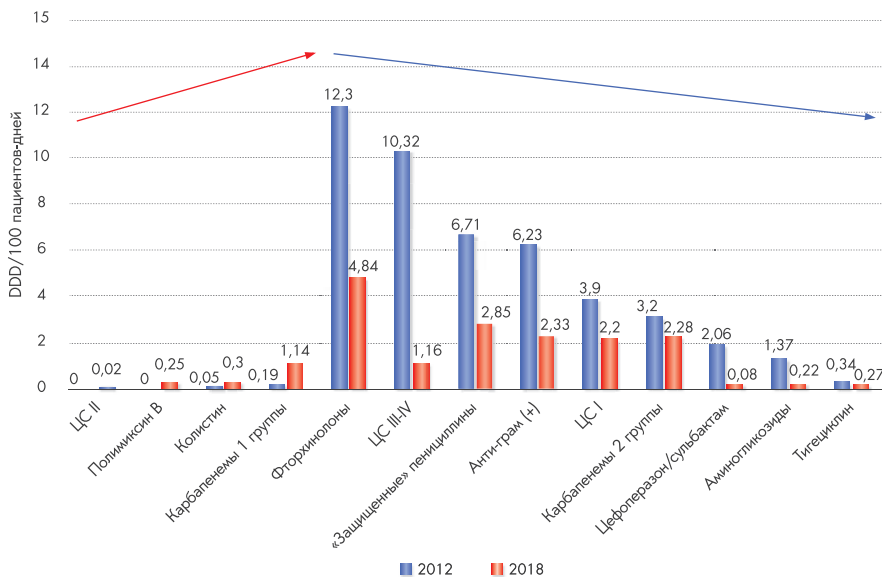


Рисунок 9. Структура потребления антибиотиков по группам

торый рост потребления карбапенемов без антисинегной активности (эртапенем) с 0,19 до 1,14 DDD/100 пациентов-дней, полимиксина с 0 до 0,25 и колистина с 0,05 до 0,3. Эртапенем является базовым препаратом для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, а полимиксин выступает как компонент схем АМП при наличии карбапенеморезистентных штаммов. Следует отметить, что эти АМП обладают относительно низким потенциалом формирования антибиотикорезистентности у нозокомиальных микроорганизмов группы ESKAPE в отличие от фторхинолонов, ЦС III-IV, карбапенемов 2-й группы и тигециклина, потребление которых снизилось в 2–10 раз. Также в 3 раза снизилось потребление антибиотиков, обладающих активностью против грамположительных микроорганизмов, вследствие более рационального их применения в схемах комбинированной эмпирической АМП и более ранней дезэскалационной терапии. Такое изменение потребления АМП, несомненно, отразилось на доле патогенов группы ESKAPE (Рисунки 1 и 2), что позволяет рассматривать данный подход как элемент управления АБР. В частности, 9-кратное снижение потребления ЦС III-IV с 10,32 до 1,16 DDD/100 пациентов-дней привело к серьезному уменьшению распространенности БЛРС-продуцентов (Рисунки 4 и 5). Напротив, высокий уровень потребления карбапенемов 1-й и 2-й группы, суммарный показатель которого в 2018 г. составил 3,42 и превысил даже показатель 2012 г. – 3,39 DDD/100 пациентов-дней, является прямой предпосылкой к росту устойчивости *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* к этим АМП (Рисунки 7 и 8).

Среди ключевых элементов СКАТ, способствовавших этим позитивным изменениям, следует выделить эффективную систему инфекционной безопасности, особенно в отделениях высокого риска (ОРИТ, гематология). Наиболее важными ее компонентами были: мероприятия по эффективной гигиене рук (доступность ан-

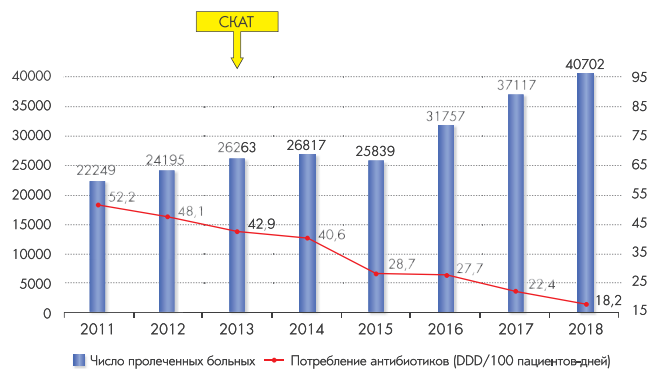


Рисунок 10. Динамика общего потребления антибиотиков в стационаре

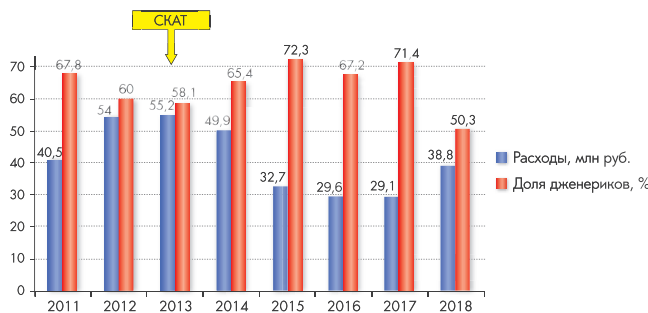


Рисунок 11. Расходы на закупку антибиотиков

тисептиков для медперсонала, концентрация спирта в каждом антисептике не менее 70%, образовательные программы по повышению приверженности к соблюдению гигиены рук); скрининг пациентов на носительство ESKAPE и их контактная изоляция в случае наличия такой колонизации или инфекции; качественная текущая и заключительная дезинфекция окружающих пациента поверхностей; сокращение продолжительности пребывания пациента в стационаре. Данные меры создали условия для ограничения передачи антибиотикорезистентных возбудителей в цепочке «пациент – медперсонал – пациент». Это привело к уменьшению доли *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (Рисунок 3), которые хорошо сохраняют жизнеспособность во внешней среде стационара и при низкой эффективности системы инфекционной безопасности и контроля в лечебном учреждении могут являться резервуаром для формирования нозокомиальных штаммов микроорганизмов.

Другим действенным рычагом влияния на уровень АБР являются протоколы эмпирической АМТ, основанные на локальных микробиологических данных. Они позволяют строго регламентировать процесс назначения АМП, избежать применения неэффективных схем, сократить длительность применения антибиотиков, что в конечном итоге отражается на общем уровне потребления (Рисунок 10) и экономической составляющей работы стационара (Рисунок 11).

Если говорить об общем потреблении АМП, то отмечено его почти 3-кратное снижение с 52,2 DDD/100 пациентов-дней в 2011 г. до 18,2 DDD/100 пациентов-дней в 2018 г., несмотря на существенное увеличение количества госпитализаций, которое выросло к 2018 г. более чем в 1,8 раз и составило 40702 случая. Это привело к сокращению расходов стационара на закупку АМП с 54 млн руб. в 2012 г. до 38,8 млн руб. в 2018 г. Следует отметить, что данные изменения являются не результатом замены оригинальных препаратов

на дженерики, доля которых в течение 7 лет остается на уровне 60–70%, а в 2018 г., напротив, снизилась до 50,3%, а следствием истинного сокращения потребления антибиотиков.

## Заключение

Известно, что нулевой уровень ИСМП в стационаре недостижим. В связи с этим наиболее важным является вопрос, какой микроорганизм будет лежать в основе этиологии инфекции. Реализация ключевых элементов СКАТ дает возможность управления АБР за счет снижения распространенности возбудителей группы ESKAPE в стационаре и уменьшения вероятности реализации генетических детерминант устойчивости к АМП у микроорганизмов. Это позволяет снизить риски развития инфекции, вызванной микроорганизмами с высоким уровнем АБР, и дает возможность проведения эффективной эмпирической АМТ в гораздо большем проценте случаев. Залогом успеха внедрения СКАТ является всесторонняя поддержка со стороны администрации медицинской организации, отсутствие запретов на выбор схем АМТ с учетом состояния пациента и установленного регламента назначения антибиотиков, а также непрерывное обучение медперсонала всех уровней, включая экспертов команды СКАТ, вопросам рациональной антибиотикотерапии и инфекционной безопасности. Безусловно, потенциал формирования устойчивости к АМП у нозокомиальных микроорганизмов велик, не исключена реализация новых механизмов с учетом появления современных вариантов терапии, что потребует поиска других эффективных элементов управления АБР.

## Благодарность

Авторы выражают признательность Фатееву Сергею Анатольевичу и Пулину Андрею Алексеевичу за помощь в подготовке материала в печать.

## Литература

1. Bhullar K., Waglechner N., Pawlowski A., Koteva K., Banks E.D., Johnston M.D., et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*. 2012;7(4):e34953. DOI: 10.1371/journal.pone.0034953
2. Grünwald H. Nobel Lectures, the Physiology or Medicine 1942-1962, Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1964, 938 p. DOI: 10.1002/ange.19650771433
3. WHO Executive Board, 134 session. Combating antimicrobial resistance, including antibiotic resistance. 2014. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/173018/>. Accessed September 2020.
4. Yox S., Scudder L. Too many antibiotics! Patients and prescribers speak up. 2014. Available at: [www.medscape.com/features/slideshow/public/antibiotic-misuse#7](http://www.medscape.com/features/slideshow/public/antibiotic-misuse#7). Accessed September 2020.
5. Rezal R.S., Hassali M.A., Alrasheedy A.A., Saleem F., Yusof F.A., Godman B. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(5):665-680. DOI: 10.1586/14787210.2015.1025057
6. Ocan M., Obuku E.A., Bwanga F., Akena D., Richard S., Ogwal-Okeng J., et al. Household antimicrobial self-medication: a systematic review and meta-analysis of the burden, risk factors and outcomes in developing countries. *BMC Public Health*. 2015;15(1):742. DOI: 10.1186/s12889-015-2109-3
7. Rudnov V.A., Kolotova G.B., Bagin V.A., Nevskaya N.N., Belsky D.V., Ivanova N.A., et al. The role of antimicrobial therapy stewardship in intensive care service. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*.



- 2018;20(2):132-140. Russian. (Руднов В.А., Колотова Г.Б., Багин В.А., Невская Н.Н., Бельский Д.В., Иванова Н.А. и соавт. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(2):132-140.) DOI: 10.36488/смаc.2018.2.132-140
8. CDC. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(10):256-260. PMID: 19300408.
  9. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J., De Angelis G., Falcone M., Frank U., et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20(1):1-55. DOI: 10.1111/1469-0691.12427
  10. WHO: Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level: interim practical manual supporting implementation of the guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. Geneva: World Health Organization. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312226/>. Accessed September 2020.
  11. Chia P.Y., Sengupta S., Kukreja A., Ponnampalavanar S., Ng O.T., Marimuthet K. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):29. DOI:10.1186/s13756-020-0685-1
  12. Belkova Y.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Mischenko V.M., Pavlukov R.A., Kozlov S.N., et al. Systemic antimicrobials consumption and expenditures in intensive care units of hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: results of multicenter pharmacoepidemiological study. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2014;16(4):294-311. Russian. (Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. Мищенко В.М., Павлюков Р.А., Козлов С.Н. и соавт. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(4):294-311.)
  13. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014. Available at: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). Accessed September 2020.
  14. Stewardson A.J., Marimuthu K., Sengupta S., Allignol A., El-Bouseary M., Carvalho M.J., et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by Enterobacteriaceae in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2019;19(6):601-610. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30792-8
  15. De Kraker M.E.A., Wolkewitz M., Davey P.G., Koller W., Berger J., Nagler J., et al. and BURDEN Study Group. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(4):1598-1605. DOI: 10.1128/AAC.01157-10
  16. Goldstein E., MacFadden D.R., Karaca Z., Steiner C.A., Viboud C., Lipsitch M. Antimicrobial resistance prevalence, rates of hospitalization with septicemia and rates of mortality with sepsis in adults in different US states. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(1):23-34. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.03.004
  17. Peters L., Olson L., Khu D., Linnros S., Le N.K., Hanberger H., et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. PLoS One. 2019;14(5):e0215666. DOI: 10.1371/journal.pone.0215666
  18. Barrasa-Villar J.I., Aibar-Remón C., Prieto-Andrés P., Mareca-Doñate R., Moliner-Lahoz J. Impact on morbidity, mortality, and length of stay of hospital-acquired infections by resistant microorganisms. Clin Infect Dis. 2017;65(4):644-652. DOI: 10.1093/cid/cix411
  19. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis. 2006;42(2):S82-89. DOI: 10.1086/499406
  20. Nathwani D., Raman G., Sulham K., Gavaghan M., Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2014;3(1):32. DOI: 10.1186/2047-2994-3-32
  21. Tabak Y.P., Sung A.H., Ye G., Vankeepuram L., Gupta V., McCann E. Attributable clinical and economic burden of carbapenem-non-susceptible Gram-negative infections in patients hospitalized with complicated urinary tract infections. J Hosp Infect. 2019;102(1):37-44. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.11.018
  22. Giraldi G., Montesano M., Napoli C., Frati P., La Russa R., Santurro A., et al. Healthcare-associated infections due to multidrug-resistant organisms: a surveillance study on extra hospital stay and direct costs. Curr Pharm Biotechnol. 2019;20(8):643-652. DOI: 10.2174/1389201020666190408095811
  23. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., Patel J.B., Edelstein P.H., Fishman N.O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001;32(8):1162-1171. DOI: 10.1086/319757
  24. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., Mohapatra S., Casellas J.M., Goossens H., et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications

- of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):26-32. DOI: 10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008
25. Obeid A., Maliha P., Abdallah S., Akl E., Deeb M., El Moussawi H., et al. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in two major Lebanese hospitals: molecular epidemiology and correlation with consumption. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(2.1):16S. DOI: 10.3855/jidc.10038
  26. Kozlov R.S. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2010;12(14):284294. Russian. (Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(14):284-294.)
  27. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., Azyzov I.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON" 2015-2016. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2015-2016 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/стмас.2019.2.147-159
  28. Qu X., Wang H., Chen C., Tao Z., Yin C., Yin A., et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Chinese hospitals – A five-year retrospective study. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(12):1101-1107. DOI: 10.3855/jidc.11798
  29. Peñalva G., Högberg L.D., Weist K., Vlahović-Palčevski V., Heuer O., Monnet D.L., ESAC-Net study group and EARS-Net study group. Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(46):1900656. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900656
  30. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Lawson R., Kurylev A.A., Balykina Yu.E., et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148-156. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.11.010
  31. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., Kurylev A.A., Balykina Yu.E., Mukhina N.V., et al. Prognostic model of microbial resistance based on the relationship between antibiotic resistance and consumption. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2016;18(3):200-211. Russian. (Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В., Курылев А.А., Балькина Ю.Е.,
  - Мухина Н.В. и соавт. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(3):200-211.)
  32. Gomon Yu.M., Arepyeva M.A., Balykina Yu.E., Kolbin A.S., Kurylev A.A., Proskurin M.A., et al. Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics. *Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija.* 2018;11(1):27-36. Russian. (Гомон Ю.М., Арепьева М.А., Балькина Ю.Е., Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А. и соавт. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018;11(1):27-36.) DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036
  33. Berger P., Pascal L., Sartor C., Delorme J., Monge P., Ragon C.P., et al. Generalized additive model demonstrates fluoroquinolone use/resistance relationships for *Staphylococcus aureus*. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(5):453-460. DOI: 10.1023/b:ejep.0000027348.92979.94
  34. D'Agata E., Webb G., Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2005;192(11):2004-2011. DOI: 10.1086/498041
  35. Aldrin M., Raastad R., Tvette I.F., Berild D., Frigessi A., Leegaard T., et al. Antibiotic resistance in hospitals: a ward-specific random effect model in a low antibiotic consumption environment. *Stat Med.* 2013;32(8):1407-1418. DOI: 10.1002/sim.5636
  36. Sun L., Klein E.Y., Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):687-694. DOI: 10.1093/cid/cis509
  37. McGowan J.E. Jr, Gerding D.N. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz.* 1996;4(3):370-376. PMID: 8856755
  38. 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
  39. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M., MacDougall C., Schuetz A.N., Septimus E.J., et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-e77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
  40. CDC. Core elements of hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2019. Available at: [www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html](http://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html). Accessed September 2020.
  41. WHO. Antimicrobial stewardship programmes in health-

- care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Geneva: World Health Organization. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404/>. Accessed September 2020.
42. Savelyev V.S., Gelfand B.R., Yakovlev S.V. Strategy and guidelines of the use of antimicrobial agents in medical institutions of Russia. Russian national recommendations. M.: Borges; 2012. 94 p. Russian. (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации. М.: ООО "Компания Боргес", 2012. 94 с.)
43. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N. AMS strategy (Antimicrobial Stewardship Strategy) in the provision of inpatient medical care. Russian clinical recommendations. M.: Pero; 2018. 156 p. Russian. (Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018. 156 с.)
44. Morris A.M. Antimicrobial Stewardship Programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014;6(2):101-112. DOI: 10.1007/s40506-014-0015-3