ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Быков Андрей Олегович**

# ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ УСТОЙЧИВЫМИ К КАРБАПЕНЕМАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ, В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

3.1.12 Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент
Проценко Денис Николаевич

Москва — 2026

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АЦ – адекватная целенаправленная терапия

АЭ – адекватная эмпирическая терапия

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония

ВБИ – внутрибольничные инфекции

ВИ – внебольничные инфекции

ВПО – высокопоточная оксигенация

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГКБ – городская клиническая больница

ГКС – глюкокортикостероиды

ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕМИАС – Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИАИ – интраабдоминальные инфекции

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИЗАМП – ингибитор-защищённые аминопенициллины

ИЗБЛус – ингибитор-защищённые бета-лактамы узкого спектра

ИЗБЛшс – ингибитор-защищённые бета-лактамы широкого спектра

ИК – инфекции кровотока

ИКиМТ – инфекции кожи и мягких тканей

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

ИНОПР – Институт непрерывного образования и профессионального развития

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

КАИК – катетер-ассоциированные инфекции кровотока

КП – карбапенемы

КТ – компьютерная томография

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ММКЦ – московский многопрофильный клинический центр

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НАЦ – неадекватная целенаправленная терапия

НАЭ – неадекватная эмпирическая терапия

НИ – нозокомиальные инфекции

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПО – низкопоточная оксигенация

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПОН – полиорганная недостаточность

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СКАТ – стратегия контроля антибактериальной терапии

СМП – скорая медицинская помощь

СШ – септический шок

РНИМУ – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

ТО – традиционная оксигенотерапия

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦС – цефалоспорины

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХБН – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ABC – ATP-binding cassette

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

AUC – area under curve, площадь под кривой

СРБ – С-реактивный белок

CRAB – carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii

CPE – carbapenemase-producing Enterobacterales

CSE – carbapenem-sensitive Enterobacterales

CRE – carbapenem-resistant Enterobacterales

CRPA – carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa

EUCAST – European Committee on Antimicrobal Suscebility Testing

IMP – imipenemase

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MATE – multidrug and toxic compound extrusion

MBL – metallo-β-lactamase

MDR – multidrug resistance

MFS – major facilitator superfamily

MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NDM – New Delhi metallo-β-lactamase

OXA – oxacillin-hydrolyzing

PBS – Pitt Bacteremia Score

PDR – pandrug-resistance

RND – resistance-nodulation- cell division

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

SMR – small multidrug resistance family

VIM – Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

XDR – extremal drug resistance

# ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 2

ОГЛАВЛЕНИЕ ……..5

ВВЕДЕНИЕ..... 8

Основные положения, выносимые на защиту..... 15

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ..... 17

1.1. Внутрибольничные инфекции у пациентов ОРИТ: эпидемиологическое значение и клинические аспекты..... 17

1.2. Характеристика основных типов нозокомиальных инфекций в ОРИТ ..... 20

1.3. Основные возбудители нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии ..... 22

1.4. Факторы риска развития ВБИ в ОРИТ ..... 24

1.5. Факторы риска инфекций, вызванных CPE, в ОРИТ ..... 25

1.6. Антибиотикорезистентность Enterobacterales в ОРИТ Российской Федерации ..... 28

1.7. Понятие антибиотикорезистентности и генетические основы устойчивости..... 31

1.7.1. Основные механизмы устойчивости к антибиотикам у *Enterobacterales*…..... ..... 32

1.7.2. Современная классификация бета-лактамаз ..... 34

1.8. Основные клинически значимые типы карбапенемаз у *Enterobacterales*..... 35

1.8.1. Карбапенемаза KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)..... 36

1.8.2. Карбапенемаза OXA-48 (oxacillin-hydrolyzing carbapenemase)..... 37

1.8.3. Металло-β-лактамазы (MBL, metallo-β-lactamase) ..... 38

1.8.4. Металло-β-лактамаза IMP (Imipenemase)..... 39

1.8.5. Металло-β-лактамаза VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase)…..... 40

1.8.6. Металло-β-лактамаза NDM (New Delhi metallo-β-lactamase) ..... 41

1.9. Клиническое значений инфекций CPE в ОРИТ ..... 41

1.10 Заключение по обзору литературы..... 43

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……45

2.1. Материалы исследования ..... 45

2.2. Методы исследования..... 53

2.2.1. Микробиологические и молекулярно-генетические методы ..... 53

2.2.2. Лабораторные методы исследования ..... 58

2.3. Статистические методы исследования ..... 60

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ..... 61

3.1. Анализ структуры бактериемии и антимикробной чувствительности возбудителей у пациентов ОРИТ ..... 62

3.2. Сравнительный анализ и клиническое значение инфекций, вызванных штаммами CRE/CSE..... 69

3.2.1. Характеристика пациентов..... 69

3.2.2. Сопоставление структуры коморбидной патологии у пациентов ОРИТ с CRE- и CSE-инфекциями..... 73

3.2.3. Сравнительный анализ тяжести состояния у пациентов в группах CRE- и CSE-инфекций в ОРИТ ..... 79

3.2.4. Анализ факторов, ассоциированных с выявлением карбапенем-резистентных энтеробактерий у пациентов ОРИТ ..... 89

3.3. Колонизация микробиоты кишечника штаммами Enterobacterales, способных к продукции карбапенемаз, у пациентов ОРИТ ..... 96

3.3.1 Характеристика пациентов..... 96

3.3.2. Клиническое значение инфекций, вызванных CPE, у пациентов в интенсивной терапии ..... 108

3.3.3. Колонизация кишечника пациентов CPE и спектр генетических маркеров резистентности ..... 115

3.3.4. Факторы риска колонизации кишечника у пациентов на догоспитальном этапе (однофакторный и многофакторный анализ)..... 120

3.3.5. Выявление факторов, связанных с вторичной колонизацией через 5 суток (однофакторный и многофакторный анализ)..... 125

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... 129

4.1 Клиническое значение микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ для оптимизации антимикробной терапии .. 129

4.2. Клиническое значение инфекций, вызванных штаммами CRE/CSE у пациентов, госпитализированных в ОРИТ..... 133

4.3. Колонизация слизистой оболочки штаммами Enterobacterales, способных к продукции карбапенемаз у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии ..... 137

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 143

ВЫВОДЫ..... 147

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....149

ПРИЛОЖЕНИЕ..... 150

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 151

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) являются одной из причин высокой заболеваемости и смертности среди госпитализированных пациентов [35, 167]. Это особенно актуально для пациентов, проходящих лечение в отделениях с повышенным риском селекции и распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Среди таких отделений одну из лидирующих позиций, безусловно, занимают отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что нозокомиальные инфекции (НИ) встречаются более, чем у 50% пациентов в ОРИТ [18, 26, 205, 206]. Такой неблагоприятной тенденции способствует ряд факторов: высокая степень тяжести состояния пациентов, особенно вследствие развития сепсиса или септического шока (СШ), рутинное использование инвазивных методов диагностики и интенсивной терапии, таких как интубация трахеи, катетеризация сосудов и мочевыводящих путей, эндоскопические исследования и оперативные вмешательства, широкое использование антибиотиков и их сочетаний в схемах терапии тяжелых НИ, длительность пребывания в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), перекрестное инфицирование [73, 168, 203]. Помимо этого, в настоящее время широко рассматривается проблема изменения состава микробиоты кишечника у пациентов в критических состояниях как фактора риска и предиктора развития тяжелых НИ, вызванных штаммами энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью [25, 59]. В совокупности это способствует стремительному росту и распространению антибиотикорезистентных штаммов, что служит основной причиной высокой заболеваемости НИ и смертности среди госпитализированных в ОРИТ пациентов. Помимо этого, лечение НИ ассоциировано с длительными сроками госпитализации и значительными экономическими затратами [14, 47, 137].

Среди всех известных сегодня бактерий существует категория, которая признана наиболее клинически значимой, поскольку способна с высокой скоростью формировать антибиотикорезистентность. Инфекции, вызванные этими штаммами, наиболее часто вызывают тяжелые НИ, а также сопровождаются осложненным клиническим течением и высокой частотой неблагоприятных исходов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2024 год, к категории критической угрозы здравоохранению относятся штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacterales* со способностью к продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемаз. В ОРИТ на территории Российской Федерации (РФ) наблюдается значительный рост устойчивости к АБТ среди клинически значимых штаммов энтеробактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, что подтверждено крупными эпидемиологическими исследованиями [20]. Высокий уровень антибиотикорезистентности у представленных штаммов достигается за счет филигранной работы механизмов, лежащих в основе формирования лекарственной устойчивости, среди которых ферментативная инактивация является доминирующей. Эффективность этого механизма антибиотикорезистентности достигается благодаря способности микробными клетками продуцировать особые ферменты – бета-лактамазы, гидролизирующие молекулы антибиотиков [62, 63].

Среди этих ферментов выделяют сериновые протеазы классов A, C и D, а также металлоферменты класса B, которые различаются по гидролитическому спектру, в том числе в отношении карбапенемов. В РФ наиболее распространенными карбапенемазами энтеробактерий в ОРИТ являются KPC, OXA-48 и NDM [3, 10, 22].

Несмотря на наличие специализированных ресурсов, таких как национальная платформа мониторинга антибиотикорезистентности AMRmap, представленных данных всё ещё недостаточно для формирования полного представления о региональных особенностях микробиологического пейзажа в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на территории

Российской Федерации. В частности, сохраняется дефицит информации о распространённости клинически значимых штаммов энтеробактерий, их антимикробной чувствительности и разнообразии типов бета-лактамаз. Это влечёт за собой значительные трудности при формировании протоколов ранней стартовой антимикробной терапии и сопряжено с высоким риском неблагоприятных клинических исходов при развитии нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ [36].

Таким образом, изучение данной проблемы соответствует приоритетным направлениям здравоохранения и имеет высокую научную и практическую значимость для повышения эффективности лечения и улучшения клинических исходов у пациентов в критических состояниях, тяжесть которого зачастую обусловлена НИ с МЛУ.

## Цель исследования

Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов в ОРИТ на основе раннего выявления детерминант устойчивости к карбапенемам у энтеробактерий.

## Задачи исследования

1. Изучить динамику этиологической структуры бактериемии и частоту выделения из крови устойчивых к карбапенемам энтеробактерий у пациентов, госпитализированных в ОРИТ за 18-летний период.
2. Оценить клиническое значение инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, у пациентов в ОРИТ, включая анализ факторов риска, особенностей клинического течения и исходов.
3. Изучить факторы риска и частоту колонизации кишечника карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями у пациентов, госпитализированных в ОРИТ.
4. На основании полученных результатов разработать алгоритм ранней диагностики и антибактериальной терапии у пациентов в ОРИТ.

## Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации на основании 18-летнего ретроспективного анализа показана динамика этиологической структуры бактериемий и профиля антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и интенсивной терапии скоропомощного стационара города Москвы.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка кишечной колонизации Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы, у пациентов при поступлении в ОРИТ.

Впервые в Российской Федерации изучены факторы риска кишечной колонизации карбапенемаз-продуцирующими Enterobacterales у пациентов, госпитализированных в ОРИТ.

Впервые в Российской Федерации разработан подход к выбору эмпирической антибактериальной терапии инфекций в ОРИТ, основанный на оценке предшествующей кишечной колонизации карбапенемаз-продуцирующими Enterobacterales.

## Научно - практическая ценность работы

В исследовании изучена распространенность карбапенем-резистентных возбудителей НИ в ОРИТ и получены данные по наиболее частым видам карбапенемаз с целью предоставления рекомендаций по выбору эмпирической АБТ.

Определены факторы риска инфекций в ОРИТ, вызванных штаммами CPE. Кроме этого, у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, была изучена колонизация кишечника энтеробактериями, способными к продукции карбапенемаз, с целью определения клинической значимости данного феномена для последующего выбора адекватной эмпирической антибактериальной терапии.

Разработанный протокол АБТ инфекций в ОРИТ, вызванных CRE, внедрен в практику работы ОРИТ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический

центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова). Помимо этого, протокол АБТ включен в программу повышения квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова” Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ИНОПР ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России).

Повышение эффективности лечения пациентов в ОРИТ с инфекциями, вызванными полирезистентными возбудителями, будет способствовать снижению сроков госпитализации. Это, в свою очередь, позволит уменьшить затраты на лечение пациентов в этих отделениях, а также снизить летальность больных с НИ.

## Методология и методы исследования

Теоретической и методологической основой диссертационного исследования послужили работы отечественных и зарубежных авторов в области терапии тяжелых нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ. До начала выполнения основного этапа был проведён этап планирования, разработан дизайн исследования и сформирована электронная база данных, включающая информацию о пациентах, принявших участие в исследовании. По теме диссертации был собран и проанализирован значительный объём научно-

исследовательских данных, представленных как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Первая часть работы представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование, посвящённое анализу устойчивости гемокультур энтеробактерий, выделенных от пациентов ОРИТ в период с 2003 по 2021 гг. Вторая часть — также одноцентровое ретроспективное исследование, в котором изучено клиническое значение инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями. Третья часть — одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование, выполненное в период с октября 2021 по январь 2022 гг. Исследование одобрено на заседании комитета по этике при ГБУЗ «ГКБ №40 ДЗМ» (в настоящее время — ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ») 7 сентября 2021 года, протокол №9.

В ходе работы были использованы лабораторные, микробиологические, молекулярно-генетические методы исследования. Полученные результаты были проанализированы с применением статистических методов исследования. Формирование баз данных и описательная статистика была выполнена при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistica v.12. Остальные статистические расчеты были проведены в программе IBM SPSS Statistics 26. Вычислительные процессы методов логистической регрессии были обеспечены с применением специализированных библиотек программной среды R, а также посредством написания скриптов на языке R. Графическое сопровождение результатов исследования было осуществлено с помощью Microsoft Office Excel и скриптов в среде R.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования были сформулированы на основе анализа достаточного объема клинического материала. При проведении исследования были использованы современные клинические, инструментальные, лабораторные, микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования, а также передовые методы обработки и анализа данных, которые позволили выполнить поставленные в исследовании задачи. Достоверность

результатов была верифицирована в соответствии с принципами современной доказательной медицины.

Тема диссертации была утверждена на заседании Ученого Совета факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России 22.11.2021 (Протокол №8).

**Внедрение результатов исследования в практику**

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, используются при обучении ординаторов и аспирантов, а также врачей-специалистов курса повышения квалификации на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИНОПР ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Материалы диссертации внедрены в научную и практическую работу ОРИТ ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» и ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗМ», ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ». Помимо этого, протокол АБТ включен в программу повышения квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова” Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ИНОПР ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России).

**Личный вклад автора**

Автор самостоятельно выполнил анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Диссертант принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, написании протокола исследования и формировании индивидуальных регистрационных карт пациентов. Автор также самостоятельно проводил отбор пациентов и формировал сравнительные группы согласно утвержденному дизайну исследования. Соискатель участвовал в лечебно-диагностическом процессе и

сборе клинических данных относительно каждого из пациентов, а далее – в статистической обработке полученного материала. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации. Все результаты исследования были лично представлены соискателем в виде публикаций в профильных журналах, докладов на научных съездах и конференциях.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа на тему «Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными грамотрицательными энтеробактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: эпидемиология, клиническое значение и антибактериальная терапия» выполнена в рамках научной специальности 3.1.12 - Анестезиология и реаниматология. Тематика исследования соответствует современным направлениям данной специальности и направлена на изучение инфекционных осложнений у пациентов в критических состояниях, а также на совершенствование подходов к их диагностике и антибактериальной терапии в условиях ОРИТ. Содержание диссертационной работы соответствует паспорту научной специальности 3.1.12 в части положений, отражённых в пунктах 2, 5 и 16.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлена смена доминирующих возбудителей бактериемии в ОРИТ: от грамположительных кокков к преобладающим Enterobacterales, преимущественно *Klebsiella pneumoniae*, на фоне нарастающей устойчивости к бета-лактамным антибиотикам, включая карбапенемы, обусловленной продукцией карбапенемаз (OXA-48, KPC, NDM).
2. Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными энтеробактериями у пациентов в ОРИТ, ассоциированы с ухудшением результатов лечения по сравнению с инфекциями, обусловленными чувствительными штаммами.
3. Пациенты ОРИТ подвержены высокому риску нозокомиальной колонизации кишечника карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями, а

ключевыми факторами первичной и персистирующей колонизации кишечника являются: мужской пол, госпитализация в предшествующие 3 месяца, предшествующая антибактериальная терапия, первичная колонизация кишечника, использование вазопрессоров и катетеризация центральных вен при госпитализации в ОРИТ.

4. В случае стартовой антимикробной терапии при высокой вероятности инфицирования карбапенем-резистентными бактериями следует назначать схемы антибактериальной терапии, включающие цефтазидим/авибактам ± азтреонам или комбинации лечения, основанные на полимиксинах.

## Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана в классическом стиле, состоит из 175 страниц машинописного текста, включает введение, 4 основных главы, заключение, выводы, практические рекомендации, приложение и список использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 46 таблицами и 36 рисунками. Список использованной в ходе работы литературы включает 219 источников отечественных и иностранных авторов.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Внутрибольничные инфекции у пациентов ОРИТ: эпидемиологическое значение и клинические аспекты

ВБИ представляют собой одну из основных причин высокой смертности у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [28, 29, 32, 34, 57, 167]. Помимо этого, НИ увеличивают продолжительность госпитализации, которая сказывается на затратах, связанных с лечением в ОРИТ [33, 57, 84, 124, 179]. Несмотря на то, что ОРИТ в среднем составляют около 10% общего коечного фонда больниц, согласно результатам исследований, около 30% случаев НИ выявлены именно в этих отделениях с большими различиями в зависимости от страны, региона и уровня лечебного учреждения (рис. 1) [89, 141].

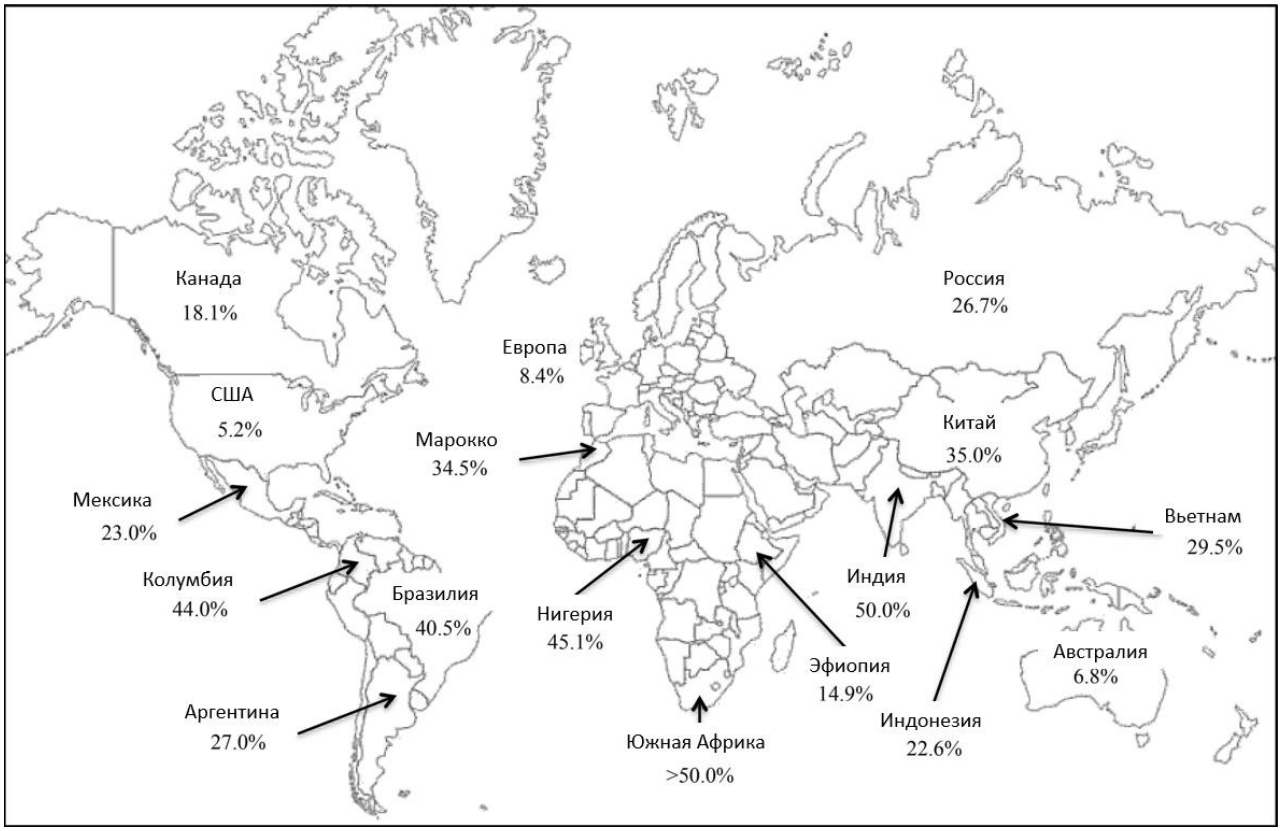



**Рисунок 1** – Распространенность нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии в период с 2000 по 2018 гг. [58]

Под нозокомиальными инфекциями принято понимать инфекционные осложнения, манифестирующие не ранее чем через 48 часов после госпитализации при отсутствии признаков активного инфекционного процесса на догоспитальном этапе [50].

В медицинских учреждениях, среди множества лечебно-диагностических отделений, ОРИТ по праву считаются «эпицентром инфекций» [204]. Несмотря на то, что все госпитализированные пациенты подвержены риску НИ, в ОРИТ этот риск значительно выше по ряду определенных обстоятельств. Результаты исследований показывают, что частота развития ВБИ у пациентов в ОРИТ в 2–5 раз выше, чем среди пациентов других лечебных отделений. За последние два десятилетия было выполнено несколько крупных международных исследований, наглядно демонстрирующих широкое распространение НИ в ОРИТ. Так, в ходе недавнего крупного международного многоцентрового исследования EPIC III было показано, что у 54% пациентов в отделениях интенсивной терапии была заподозрена или подтверждена ИСМП на основании клинико-лабораторных данных, а летальность достигла уровня 30%. Эти данные коррелируют с результатами ранее опубликованных работ EPIC I (1992), в которых отмечается, что в день исследования у 45% пациентов отделений интенсивной терапии была заподозрена или диагностирована инфекция, а 62% пациентов получали хотя бы один антибиотик с лечебной или профилактической целью, и EPIC II (2007), в котором у 51% пациентов заподозрена или подтверждена инфекция и более 70% получали антибиотики. Во всех трех исследованиях летальность пациентов в ОРИТ с наличием НИ была выше более чем в 2 раза по сравнению с пациентами с внебольничной инфекцией [205–207].

В Российской Федерации опубликован ряд исследований, посвящённых распространённости нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Согласно данным первого многоцентрового исследования «ЭРГИНИ», наибольшая частота нозокомиальных инфекций регистрируется в ОРИТ и составляет 26,28%. При этом летальность среди пациентов с НИ превышает показатели у пациентов без инфекций в 5,5 раза [26]. Сопоставимые

данные получены в другом крупном отечественном многоцентровом исследовании «РИОРИТ – распространённость инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии», охватившем 62 центра. В ходе исследования НИ были выявлены у 34% пациентов ОРИТ, при этом у 20,2% диагностирован септический шок [18]. Отдельные исследования, выполненные в период пандемии COVID-19, также демонстрируют высокую распространённость нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ, достигающую 48,8% [5].

В государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» сообщается, что частота ИСМП в 2,6 раза снизилась в сравнении с показателями 2022 года, однако большее внимание привлекает то, что на 17,17% увеличилось число случаев ИСМП, не связанных с COVID-19. Сравнение числа случаев ИСМП в период с 2015 по 2019 годы с соответствующими данными за 2023 год показало снижение заболеваемости на 24,74% (рис. 2) [27].

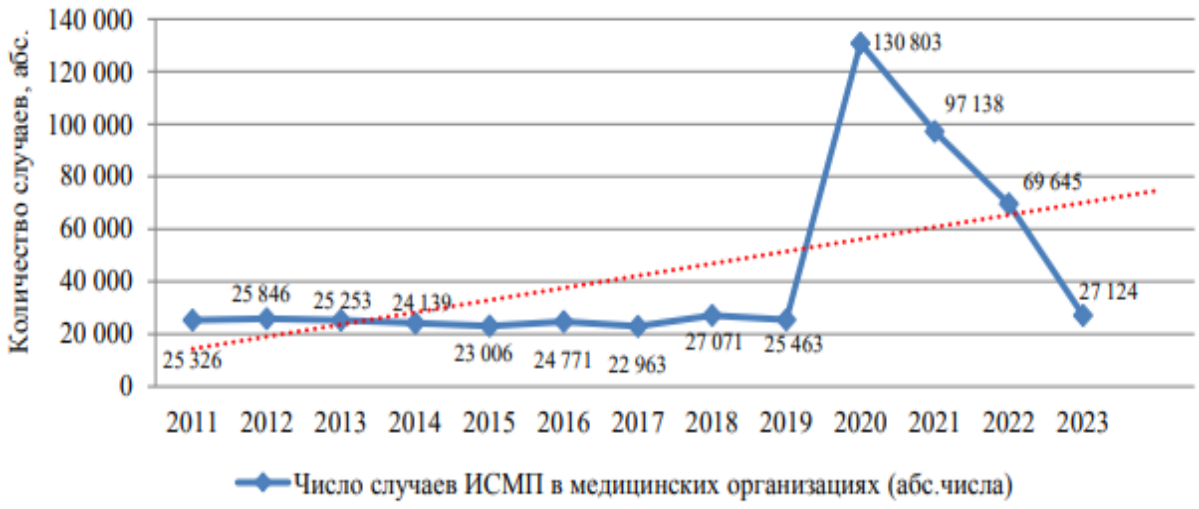



**Рисунок 2** – Число случаев ИСМП в медицинских организациях, РФ 2011-2023 гг. [27]

Большинство инфекций у пациентов в ОРИТ осложняется сепсисом или СШ, которые многократно увеличивают риск неблагоприятного исхода. В отделениях интенсивной терапии приблизительно у 30% пациентов выявляется сепсис, при этом частота встречаемости значительно варьирует в зависимости от

страны и региона [173]. В одном из крупных метаанализов свидетельствуется, что каждый четвертый случай сепсиса в мире (24,4%) диагностирован в период госпитализации в ОРИТ, при этом до половины всех зарегистрированных случаев сепсиса (48,7%) были связаны с НИ [130]. При развитии сепсиса и СШ в ОРИТ наблюдается высокий уровень летальности, который значительно различается между отдельными странами: от 17,5% в Испании до 64,5% в Бразилии [45, 149]. Результаты отдельных исследований по изучению распространенности и летальности при сепсисе и СШ у пациентов в ОРИТ на территории РФ также демонстрируют высокую инцидентность сепсиса и СШ со значительной долей неблагоприятных исходов [9, 19, 23].

## 1.2. Характеристика основных типов нозокомиальных инфекций в ОРИТ

ИСМП или НИ у пациентов в ОРИТ наиболее часто классифицируются в зависимости от места возникновения:

1. инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП);
2. инфекции мочевыводящих путей (ИМВП);
3. инфекции кровотока (ИК);
4. интраабдоминальные инфекции (ИАИ);
5. инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ);

Среди всех вышеперечисленных ИСМП, у пациентов в ОРИТ наиболее часто встречаются ИНДП, ИМВП и ИК [81].

ИНДП – самый распространенный тип ВБИ у пациентов в ОРИТ во всем мире, при этом вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) встречается наиболее часто и, согласно исследованиям, поражает от 6,3 до 66,9% пациентов, получающих инвазивную респираторную терапию [38, 83, 144, 165]. Она представляет собой инфекцию паренхимы легких, которая развивается в течение 48 часов от момента интубации с последующей инициацией искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [70, 155]. Показатели заболеваемости ВАП могут сильно варьировать в зависимости от категории пациентов, ряда сопутствующих

заболеваний, а также социально-экономического положения региона и уровня лечебного учреждения [71, 144, 185]. Данные Европейского центра профилактики и контроля заболеваний за 2017 год, свидетельствуют о том, что 97,3% случаев пневмонии в ОРИТ непосредственно связаны с интубацией трахеи и ИВЛ [3]. ВАП у пациентов в ОРИТ значимо увеличивает продолжительность ИВЛ и пребывание в отделении интенсивной терапии [140]. Кроме того, увеличение продолжительности стационарного лечения способствует увеличению материальных затрат [107, 115, 118]. Ввиду того, что истинную атрибутивную летальность от ВАП рассчитать крайне сложно, сообщается, что смертность пациентов в ОРИТ от всех причин, связанных с ВАП, достигает 50% [155]. Исследования, ставившие перед собой цель определить летальность, непосредственно связанную с ВАП, дают весьма гетерогенные показатели: от 1 до 41,8% [56, 88, 122]. По данным отечественных исследований, частота ВАП у пациентов ОИТ с ИВЛ в РФ достигает 27%, при этом некоторые работы демонстрируют, что у пациентов с хирургическими заболеваниями с ИВЛ частота развития ВАП может достигать 86%, а среди пациентов нейрохирургического профиля в послеоперационном периоде – от 40 до 50% [6, 13].

Для пациентов ОРИТ также характерны ИМПВ, из которых от 60 до 80% ассоциированы с катетеризацией мочевого пузыря [87, 125]. Несмотря на высокую частоту регистрации данных инфекций, в большинстве наблюдений они не сопровождаются развитием жизнеугрожающих осложнений, не оказывают значимого влияния на уровень летальности и не ассоциированы с существенным увеличением экономических затрат на лечение [69]. Вместе с тем ИМПВ остаются второй по частоте причиной развития бактериемии у пациентов в критическом состоянии [60, 156, 210]. В Российской Федерации, по данным многоцентрового исследования «ЭРГИНИ», ИМВП составляют 19% в общей структуре нозокомиальных инфекций [26].

Инфекция кровотока, возникающая у пациентов в ОРИТ – это грозное осложнение, которое в 30–40% случаев становится причиной сепсиса или СШ. Помимо этого, ИК у пациентов в ОРИТ значимо увеличивает продолжительность госпитализации и, соответственно, стоимость лечения [193, 200]. У большинства пациентов в ОРИТ используются различные инвазивные вмешательства с диагностической или лечебной целью, в частности, внутрисосудистая установка катетеров, которая нередко становится причиной катетер-ассоциированной инфекции кровотока (КАИК) [54, 200]. Опубликованные результаты крупных международных исследований EPIC I, II, III свидетельствуют, что ИК встречается в 12–15% случаев в общей популяции пациентов ОРИТ [205–207]. Крупнейшие международные многоцентровые исследования по изучению распространенности нозокомиальной ИК у пациентов в ОРИТ – EUROBACT-1 и EUROBACT-2, – демонстрируют, что более 75% случаев ИК были приобретены в ОРИТ, при этом в обоих исследованиях отмечен высокий уровень летальности – от 36 до 37,1% соответственно, что сопоставимо с результатами других опубликованных работ [44, 145, 189, 191]. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют масштабные многоцентровые исследования, посвящённые оценке распространённости инфекций кровотока у пациентов в ОРИТ. Вместе с тем данные отдельных отечественных публикаций указывают на высокую частоту катетер-ассоциированных инфекций кровотока, сложность их терапии и значительный риск неблагоприятных клинических исходов [1, 2, 7, 8, 16–18].

## 1.3. Основные возбудители нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Большинство госпитальных инфекций вызваны грамотрицательными бактериями, которые обладают высоким уровнем устойчивости к антибиотикам. В 2008 году экспертами Американской ассоциации инфекционных болезней (IDSA) была предложена концепция приоритетных госпитальных патогенов,

объединённых в группу микроорганизмов, наиболее часто ассоциированных с развитием нозокомиальных инфекций и характеризующихся высоким уровнем антибиотикорезистентности. Данная группа микроорганизмов получила обозначение «ESKAPE», отражающее первые буквы их латинских наименований: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp* [170]. В ответ на нарастающую проблему антибиотикорезистентности в клинической практике в середине 2010-х годов была пересмотрена концепция приоритетных нозокомиальных патогенов, получившая отражение в обновлённой классификации ESCAPE. В данной версии акцент был сделан на микроорганизмах, наиболее часто ассоциированных с тяжёлыми внутрибольничными инфекциями и неблагоприятными исходами, включая *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Clostridioides difficile, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В дальнейшем подход к определению приоритетных возбудителей был расширен. В ряде публикаций подчёркивалось, что клиническую значимость приобретают не только отдельные виды микроорганизмов, но и целые таксономические группы, такие как Enterobacterales, обладающие высоким потенциалом формирования лекарственной устойчивости [172]. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения представила перечень приоритетных бактериальных патогенов, ранжированных по уровню угрозы для глобального здравоохранения с учётом распространённости антибиотикорезистентности и ограниченности терапевтических опций. В наивысшую категорию приоритета были отнесены карбапенем-резистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также представители семейства Enterobacterales [195]. Последующий пересмотр данного перечня в 2024 году отразил дальнейшее смещение акцента в сторону энтеробактерий, устойчивых к цефалоспоринам III поколения и карбапенемам, а также карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* [219].

## 1.4. Факторы риска развития ВБИ в ОРИТ

Несмотря на достаточно высокий уровень заболеваемости НИ в ОРИТ, считается, что внедрение строгих мер инфекционного контроля и сдерживание нерационального использования антибиотиков может снизить распространение НИ почти на треть [94]. В данном контексте существует необходимость в исследованиях, направленных на изучение эпидемиологии распространения и выявление факторов риска НИ у пациентов в критическом состоянии. Это способствует разработке эффективных мер профилактики, ранней диагностики и стратегии АБТ НИ у пациентов в ОРИТ.

На сегодняшний день известно немало исследований, которые описывают факторы риска НИ у пациентов в ОРИТ, однако большинство из них можно разделить на факторы, связанные с:

1) пациентом и фоновой патологией;
2) острым заболеванием, ставшим причиной госпитализации в ОРИТ;
3) использованием инвазивных процедур;
4) другими методами лечения [73].

В ряде клинических и эпидемиологических исследований показано, что индивидуальные характеристики пациента оказывают существенное влияние на риск развития нозокомиальных инфекций. К таким факторам, прежде всего, относят пожилой возраст и наличие хронических заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких, сахарный диабет, состояния выраженной кахексии, а также состояния вторичной иммуносупрессии, которые формируются на фоне противоопухолевой терапии. Подобные клинические состояния, как правило, сопровождаются более частыми обращениями за медицинской помощью, повторными курсами антибактериальной и иммуносупрессивной терапии, что ассоциируется с увеличением продолжительности пребывания пациентов в ОРИТ и, как следствие, с повышением риска развития нозокомиальных инфекций [96, 168, 203]. Некоторые

исследования связывают увеличение риска развития НИ с тяжестью заболевания, выраженной высоким баллом по шкале APACHE II [82, 121].

Во многих исследованиях факт госпитализации пациентов в ОРИТ независимо от причины является фактором риска развития НИ. Этот риск значительно возрастает в зависимости от длительности пребывания пациента в ОРИТ, поскольку помимо инвазивных медицинских процедур пациент подвергается повышенному селективному давлению в связи с использованием антибиотиков, которые способствуют распространению патогенов с МЛУ. Колонизация нестерильных локусов условно-патогенными энтеробактериями с МЛУ и изменение микробиоты, например, кишечника, также являются факторами риска для развития тяжелых НИ [25, 59, 103].

Высокий уровень заболеваемости пациентов НИ в ОРИТ напрямую связан с частотой инвазивных медицинских манипуляций. К таким факторам риска, согласно результатам исследований, относятся катетеризация артерий и вен, процедуры гемодиализа и другие эфферентные методы, интубация трахеи, трахеостомия, ИВЛ более 48 часов, наличие дренажей, катетеризация мочевыводящих путей. Помимо этого, контакт с руками медицинского персонала и отсутствие должной обработки медицинского оборудования также являются немаловажными факторами риска, способствующими распространению НИ среди пациентов в ОРИТ [59, 103].

## 1.5. Факторы риска инфекций, вызванных CPE, в ОРИТ

Инфекции в ОРИТ, вызванные CPE, относятся, как правило, к категории внутрибольничных. Вместе с тем, результаты исследований последних лет свидетельствуют о значительном увеличении числа случаев инфекций, вызванных штаммами CPE с МЛУ, во внебольничных условиях [110, 154]. К сожалению, это свидетельствует о распространении штаммов бактерий с МЛУ за пределы лечебных учреждений, что находит подтверждение в результатах крупных исследований консорциума по изучению устойчивости *Klebsiella*

*pneumoniae* и других *Enterobacterales* (CRACKLE 1 и 2), выделенных от госпитализированных пациентов [78, 79]. Следовательно, для назначения ранней эффективной антимикробной терапии во время госпитализации в ОРИТ необходимо выявление носительства карбапенемаз и оценку факторов риска развития CRE-инфекций. Задержка в назначении эффективной антимикробной терапии инфекций CRE, согласно некоторым исследованиям, сопровождается высоким уровнем летальности – до 70% и более [90].

В исследованиях, направленных на выявление факторов риска развития инфекций CRE, показано, что предшествующее использование любых бета-лактамных антибиотиков является независимым фактором риска CRE-инфекций. При применении карбапенемов и фторхинолонов риск формирования CRE-инфекций существенно возрастает. Наряду с предшествующей антибактериальной терапией, к факторам риска развития инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями у пациентов в ОРИТ, относятся ожирение и сам факт госпитализации в ОРИТ, который во многих исследованиях рассматривается как независимый фактор риска. Среди прочих клинически значимых факторов у пациентов в ОРИТ часто указываются энтероколит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, а также наличие инфицированных пролежней [161, 176]. Была обнаружена связь между развитием CPE-инфекций и проведением энтерального питания через назогастральный зонд, а также процедурами гемодиализа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [113, 135]. Инвазивные медицинские процедуры у пациентов ОРИТ выступают существенным фактором риска развития CPE-инфекций.

В последние годы в Российской Федерации ключевая роль в формировании подходов к рациональной антибактериальной терапии в условиях стационарной медицинской помощи отводится Стратегии контроля антибактериальной терапии (программа «СКАТ»). В соответствии с её положениями, к факторам, ассоциированным с повышенным риском развития CRE-инфекций, относятся:

1. Ранее проводимая терапия карбапенемами.
2. Высокий уровень циркуляции карбапенем-резистентных энтеробактерий в отделении.
3. Колонизация кишечника микроорганизмами семейства Enterobacterales [25].

Еще одним немаловажным фактором риска в развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов в ОРИТ рассматривается колонизация слизистой оболочки ЖКТ штаммами CPE.

На протяжении последних лет наблюдается стремительное развитие и внедрение молекулярно-генетических методов диагностики бактериальных инфекций в повседневную клиническую практику, что неизбежно повлекло за собой рост исследований, особенно у пациентов в отделениях интенсивной терапии. Результаты этих исследований демонстрируют, что колонизация кишечника CPE выступает в качестве предиктора последующего развития бактериальных инфекций, обусловленных этим типом возбудителей. В литературе описаны нередкие случаи ИК, возникающих после транслокации патогенов из кишечника [65, 77, 86, 133].

В условиях ограниченных ресурсов лабораторной диагностики знание локального микробиологического пейзажа и факторов риска приобретения CPE может способствовать улучшению эффективности проводимой антимикробной терапии. В связи с этим очевидно, что несмотря на постоянно проводимые исследования, направленные на изучение факторов риска развития CPE-инфекций в ОРИТ, данная проблема до конца остается нерешенной. Несмотря на накопленный объём данных о факторах риска инфекций, обусловленных карбапенем-резистентными энтеробактериями, в реальной клинической практике по-прежнему отсутствует стандартизированный алгоритм выбора стартовой антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Это обстоятельство подчёркивает сохраняющуюся клиническую неопределённость и обосновывает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку роли кишечной колонизации CRE в формировании нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ.

## 1.6. Антибиотикорезистентность Enterobacterales в ОРИТ Российской Федерации

Стремительный рост устойчивости нозокомиальных штаммов энтеробактерий к бета-лактамным антибиотикам в РФ отмечен с начала 2000-х годов. В этот период времени ведущим механизмом устойчивости бактерий к антибиотикам выступала ферментативная инактивация, преимущественно за счет продукции БЛРС. Отличительной чертой БЛРС является способность к гидролизу практически всех бета-лактамных антибиотиков, но не карбапенемов, которые на протяжении многих лет использовались как препараты последней линии для эффективного лечения ВБИ. Стремительно возросший уровень устойчивости внутрибольничных штаммов *Enterobacterales* к ЦС III поколения, превышающий 80%, повлек за собой необходимость более широко использовать антибиотики группы карбапенемов. Вследствие этого с начала второго десятилетия XXI века в стационарах России отмечен значительный рост устойчивости энтеробактерий к карбапенемам за счет продукции карбапенемаз. Это послужило основой для начала исследований по выявлению масштабов и скорости распространения устойчивости к известным антибиотикам. Стоит отметить, что реализация исследований в то время была сопряжена с рядом существенных ограничений, в основном связанных с малой доступностью молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики.

Первые клинические изоляты энтеробактерий с карбапенемазной активностью были выделены в Санкт-Петербурге и Москве в период с 2011 по 2016 годы [11, 91]. При этом Санкт-Петербург, где впервые был выявлен ген $bla_{KPC}$ в клиническом изоляте *Klebsiella pneumoniae*, остается эндемичным регионом РФ по частоте обнаружения KPC среди госпитальных представителей *Enterobacterales*. Анализ отечественных публикаций свидетельствует о том, что в стационарах Москвы ведущую роль среди сериновых карбапенемаз у Enterobacterales играет OXA-48, тогда как среди металлоферментов чаще всего выявлялись представители группы NDM. При этом лишь в редких случаях

отмечалось сочетанное наличие генов NDM и OXA-48 у одного микроорганизма. Исследования по распространению CPE в различных регионах РФ демонстрируют, что наиболее распространенной карбапенемазой среди нозокомиальных штаммов CPE является OXA-48, после которой в порядке убывания идут металлофермент NDM и сериновая карбапенемаза KPC. Остальные типы карбапенемаз либо вовсе не обнаруживаются, либо встречаются в единичных случаях.

Крупномасштабные эпидемиологические многоцентровые исследования «МАРАФОН», выполненные в 2013-2014 гг. и 2015-2016 гг., демонстрируют значительный рост устойчивости нозокомиальных штаммов энтеробактерий к карбапенемам за счет продукции карбапенемаз с 7,8% до 14,4% соответственно [20].

Данные открытого Российского электронного интернет-ресурса по мониторингу устойчивости к антибиотикам AMRmap [10] свидетельствуют о том, что в ОРИТ доминирующей энтеробактерией, вызывающей большинство НИ вне зависимости от локуса, является *Klebsiella pneumoniae* (рис. 3).

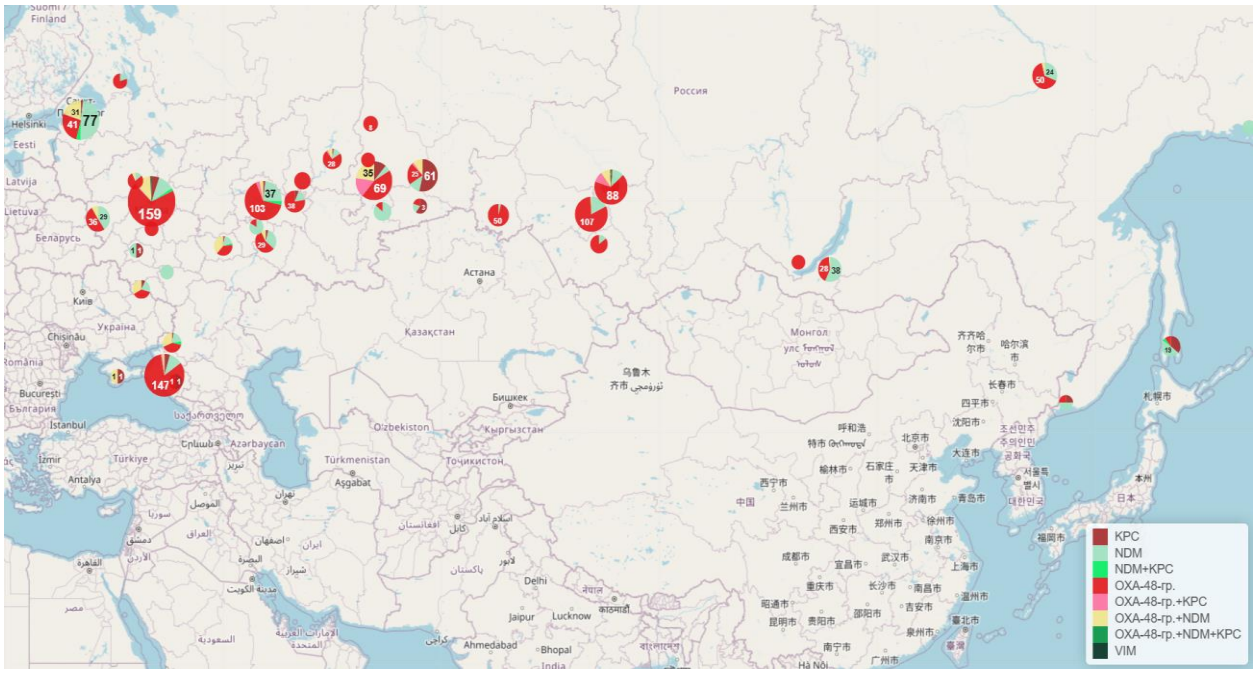



**Рисунок 3** – Распространенность карбапенемаз на территории РФ по данным интернет-платформы AMRmap на 21.01.2026 [10]

По данным интернет-платформы AMR-map самой распространенной карбапенемазой в РФ является OXA-48, за которой следует металло карбапенемаза NDM, и это подтверждает результаты предыдущих эпидемиологических исследований (рис. 4) [10].

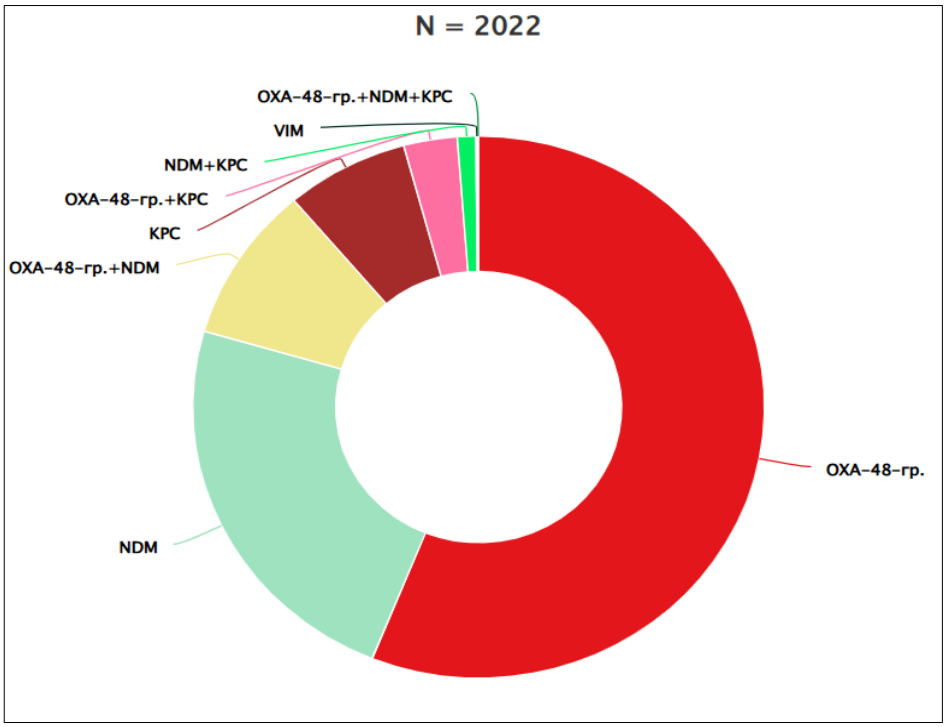



**Рисунок 4** – Распределение детерминант устойчивости энтеробактерий к карбапенемам, выделенных у пациентов в ОРИТ.

Результаты локальных исследований, выполненных в московских многопрофильных стационарах, свидетельствуют о том, что среди карбапенемаз, выявляемых у возбудителей нозокомиальных инфекций, наиболее распространённой является сериновая карбапенемаза OXA-48. Второе место по частоте обнаружения занимает металло-β-лактамаза типа NDM. В ряде случаев регистрируется сочетанное присутствие детерминант OXA-48 и NDM у одного бактериального изолята [3, 22].

Таким образом, что чрезмерное использование карбапенемов в течение длительного времени спровоцировало значительное увеличение частоты развития НИ, вызванных карбапенем-устойчивыми энтеробактериями, особенно у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Такая тенденция по

распространению устойчивости обусловливает необходимость регулярного мониторинга локального микробиологического пейзажа в ОРИТ. Этот подход позволяет рационализировать использование антибиотиков и контролировать распространение устойчивости инфекций на уровне как ОРИТ, так и стационара в целом.

## 1.7. Понятие антибиотикорезистентности и генетические основы устойчивости

Антибиотикорезистентность – это устойчивость бактерий к действию антибиотиков, которая может быть как природной (видовой), так и приобретённой в результате мутаций или передачи генов устойчивости. Такая резистентность затрудняет лечение инфекций и увеличивает риск неблагоприятных исходов. Возникновение генетических изменений у бактерий — это основная причина, которая определяет формирование устойчивости к антибиотикам. Такие изменения опосредуются через мутации в хромосомах либо путем приобретения мобильных генетических элементов – плазмид.

Хромосомный (вертикальный) тип антибиотикорезистентности обусловлен мутацией генов, кодирующих мишени для воздействия антибиотиков, или транспортных систем, обеспечивающих захват лекарственных средств. Такой тип устойчивости распространяется среди бактерий, как правило, принадлежащих к одному виду, и имеет значительно меньшее клиническое значение, поскольку развивается и распространяется значительно медленнее, чем устойчивость, опосредованная плазмидами и транспозонами [182].

Плазмидный (горизонтальный) тип антибиотикорезистентности обусловлен передачей генов устойчивости на внехромосомной кольцевой двухцепочечной молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), способной к саморепликации. Она характеризуется очень быстрой скоростью

распространения и, в отличие от хромосомной, способна к межвидовой передаче генов устойчивости [148, 182, 212].

### 1.7.1. Основные механизмы устойчивости к антибиотикам у *Enterobacterales*

Механизмы устойчивости бактерий к антимикробным препаратам можно разделить на 4 типа:

1. Изменение проницаемости внешней мембраны микробной клетки.
2. Модификация молекулы-мишени для воздействия антибиотиков.
3. Отток лекарственных средств из микробной клетки или «эффлюкс-механизм».
4. Ферментативная инактивация антибиотиков [169, 182].

Механизм изменения проницаемости внешней мембраны микробной клетки реализуется за счет изменения в структуре цитоплазматической мембраны грамотрицательных бактерий, которая представляет собой липополисахаридный слой клеток и обеспечивает барьер от проникновения в микробную клетку гидрофильных молекул антибиотиков [72].

В структуре внешней мембраны имеются специализированные гидрофильные каналы для диффузии различных веществ, в число которых входят и молекулы антибиотиков — это так называемые пориновые каналы. Реализация механизма устойчивости основывается на модификации пориновых каналов и снижения их экспрессии. Однако поскольку данный механизм не является достаточно сильным, он обычно дополняется активизацией дополнительных инструментов резистентности, например, гиперпродукцией БЛРС [72, 169].

Модификация молекулы-мишени характеризуется способностью менять структуру субстратов с частичной или полной утратой их способности связываться молекулами антибиотиков. В микробной клетке к таким компонентам относятся пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), рибосомальные субъединицы, ДНК-гираза и топоизомераза [175].

Механизм активного оттока молекул антибиотиков из цитоплазмы микробной клетки (или эффлюкс-механизм) обеспечивается активной работой специализированных сложных хромосомно-кодируемых, субстрат-специфических транспортных насосов, которые обеспечивают откачивание молекул антибиотиков из цитоплазмы микробной клетки [150]. Каждая микробная клетка содержит множество различных типов эффлюксных помп, которые избирательно откачивают антибиотики. На сегодняшний день известно не менее 5 основных семейств эффлюксных насосов, которые включают:

1. ATP-binding cassette (ABC).
2. Multidrug and toxic compound extrusion (MATE).
3. Small multidrug resistance family (SMR).
4. Major facilitator superfamily (MFS).
5. Resistance-nodulation-cell division (RND).

Среди всех типов эффлюксных насосов RND обнаружены почти исключительно у грамотрицательных бактерий и являются многокомпонентными. Этот механизм в сочетании с белками периплазматической мембраны и пориновыми каналами внешней мембраны обеспечивает отток молекул антибиотика через всю толщу клеточной стенки [169].

Механизм ферментативной инактивации является наиболее распространенным и эффективным инструментом в формировании антибиотикорезистентности у грамотрицательных бактерий. Высокая эффективность представленного механизма устойчивости реализуется за счет способности бактерий продуцировать особые типы ферментов – бета-лактамазы, которые подвергают молекулы антибиотиков прямой деградации. Помимо этого, механизм ферментативной инактивации оказался самым эволюционно пластичным, что позволяет ему постоянно развиваться и совершенствоваться, тем самым существенно ограничивая возможности антимикробной терапии [72, 169, 182].

### 1.7.2. Современная классификация бета-лактамаз

Современная классификация бета-лактамаз основана на их молекулярной структуре и функциональных свойствах. В семидесятые годы прошлого столетия ученые неоднократно пытались изучить и классифицировать известные в то время бета-лактамазы [171, 188] вплоть до 1980 года, когда R. P. Ambler впервые представил молекулярную классификацию, основанную на гомологии аминокислотных последовательностей и актуальную по сегодняшний день. В соответствии с молекулярно-генетическим подходом β-лактамазы подразделяются на четыре основные класса (A, B, C и D). Ферменты классов A, C и D относятся к сериновым β-лактамазам, что обусловлено наличием серина в активном центре, тогда как β-лактамазы класса B представлены металлоферментами, каталитическая активность которых зависит от иона цинка ($Zn^{2+}$) [46]. Однако, уже в 1989 году профессор биохимии и биотехнологии K. Bush (США) представила схему классификации бета-лактамаз на основе их функциональной активности [61]. В 1995 году K. Bush, G. A. Jacoby и A. A. Medeiros пересмотрели ранее предложенную функциональную классификацию и опубликовали обновленную дополненную версию, которая более точно увязывает структурные и функциональные свойства ферментов. Обновленная классификация была расширена за счет включения новых функциональных подгрупп и основных семейств бета-лактамаз на основе открытия новых ферментов [64]. К 2009 году количество описанных уникальных белковых последовательностей превысило 890, что в свою очередь потребовало вновь обратиться к необходимости пересмотра используемых схем классификации бета-лактамаз. Таким образом, спустя год работы уже в 2010 году K. Bush и G. A. Jacoby представили обновленную универсальную схему классификации ферментов (рис. 5), основанную на функциональных свойствах, которая используется на настоящий момент и регулярно пополняется новыми бета-лактамазами [62, 63].

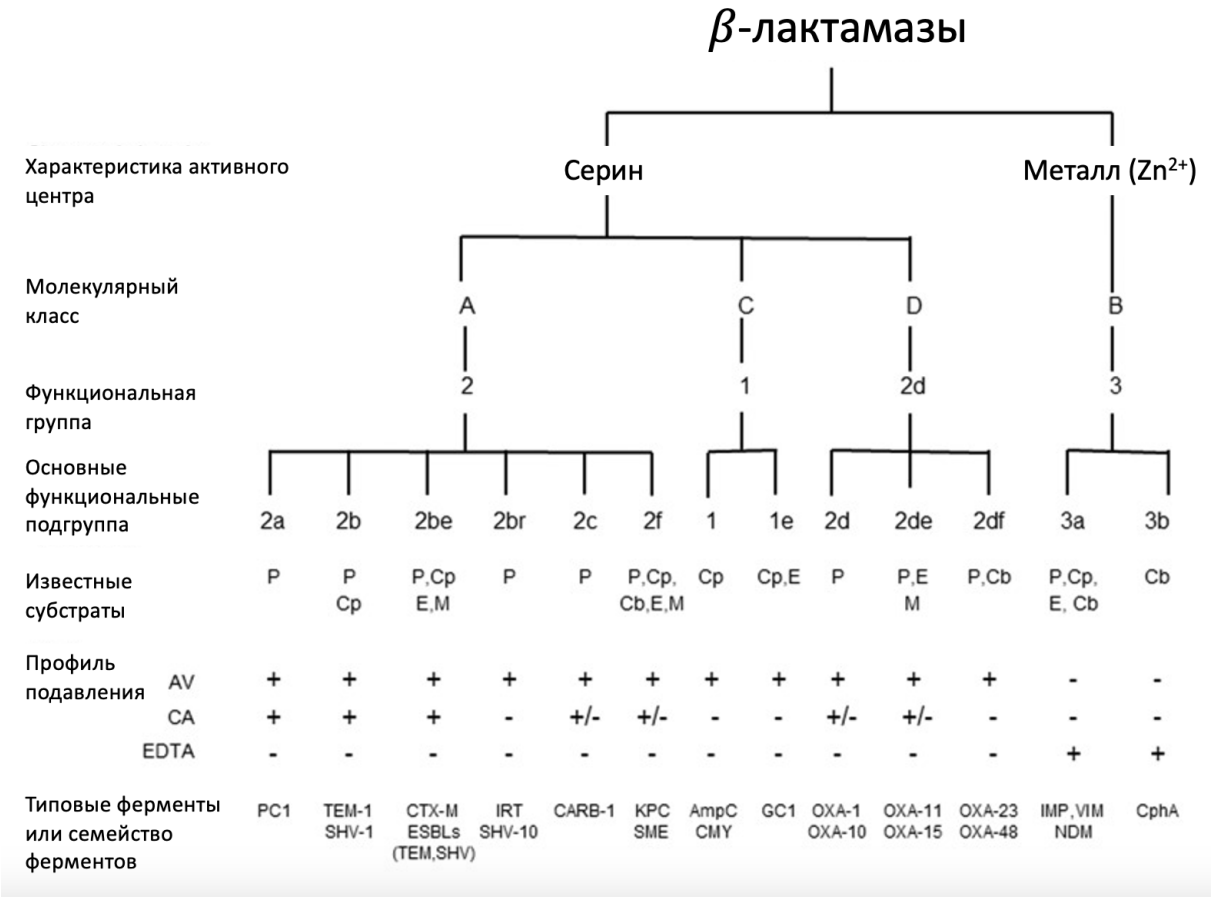



**Рисунок 5**. Молекулярная и функциональная классификация бета-лактамаз. AV – авибактам; CA – клавулановая кислота; Cb – карбапенем; Cp – цефалоспорин; E – цефалоспорин расширенного спектра; M – монобактам; P – пенициллин.

## 1.8. Основные клинически значимые типы карбапенемаз у *Enterobacterales*

Среди множества известных бета-лактамаз далеко не все имеют клиническое значение. Это объясняется тем, что подавляющее большинство обнаружено у бактерий, выделенных из природных очагов в ходе надзорных эпидемиологических исследований. С клинической точки зрения некоторые типы бета-лактамаз не представляют сегодня терапевтических трудностей ввиду хромосомно-опосредованного механизма устойчивости. Описанные в исследованиях локальные вспышки инфекций, как правило, носили спорадический характер и ограничивались зачастую одним регионом или вовсе

лечебным учреждением. Однако среди бета-лактамаз в последние 2 десятилетия наибольшее распространение получили ферменты, поставившие под угрозу эффективность карбапенемов, которые некогда считались последней линией обороны от большинства НИ.

Карбапенемазы – это ферменты, продуцируемые грамотрицательными бактериями, которые с разной степенью выраженности гидролизуют карбапенемы. Среди карбапенемаз, имеющих наибольшее клиническое значение, выделяют KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) и OXA-48, относящиеся к сериновым β-лактамазам, а также металло-β-лактамазы NDM (New Delhi metallo-β-lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase) и IMP (Imipenemase).

### 1.8.1. Карбапенемаза KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)

Фермент KPC-1, согласно мировым данным, был впервые идентифицирован в 1996 году в Северной Каролине, США, у штамма *Klebsiella pneumoniae,* полученного в рамках эпидемиологического исследования по распространению резистентности в ОРИТ– ICARE (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology) [1, 2]. Главной отличительной чертой KPC от других карбапенемаз, входящих в структуру функциональной группы 2f, является локализация фермента на мобильных генетических элементах, называемых транспозонами и плазмидами. Это определяет возможность как быстрого внутривидового (вертикального), так и межвидового (горизонтального) путей распространения резистентности среди бактерий [76]. Несмотря на то, что KPC распространен среди клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, имеются свидетельства его обнаружения у неферментирующих грамотрицательных бактерий, таких как *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [55]. В течение нескольких лет грамотрицательные бактерии, несущие гены $bla_{KPC}$, распространились вдоль всего Восточного побережья США, и уже в начале 2000-х годов в Нью Йорке (США) был выявлен схожий фермент KPC-2 и вслед за ним

KPC-3 с почти аналогичной гидролитической активностью в отношении антибиотиков [143, 215]. Сегодня известно о более чем 20 вариантах KPC, среди которых KPC-2 и KPC-3 являются наиболее распространенными. В спектр гидролитической активности KPC входят все классы бета-лактамных антибиотиков, включая аминопенициллины, цефалоспорины, азтреонам и в меньшей степени карбапенемы [163]. KPC слабо ингибируются клавулановой кислотой и тазобактамом, а также часто сочетаются с ферментами типа OXA у клинических штаммов бактерий, что придает дополнительную мощность в структуре устойчивости микроба к комбинациям антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз [147]. Однако недавно в клинической практике появился ингибитор не бета-лактамной природы авибактам, который способен в полной мере преодолевать устойчивость, опосредованную продукцией KPC [178].

### 1.8.2. Карбапенемаза OXA-48 (oxacillin-hydrolyzing carbapenemase)

OXA-48 - сериновая карбапенемаза, которая относится к группе бета-лактамаз, принадлежащих к молекулярному классу D, функциональной группы 2df. На сегодняшний день это самая обширная группа ферментов, численность которой насчитывает более 750 вариантов. Первые представители этого класса бета-лактамаз были описаны в 60-х и 70-х годах XX столетия [74, 98]. Ферменты типа OXA получили свое название благодаря способности к более эффективному гидролизу оксациллина, а не бензилпенициллина [211]. Все OXA-бета-лактамазы объединены общим свойством, которое проявляется подавлением ранних ингибиторов бета-лактамаз, такими как клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам [48].

В 2004 году в клиническом изоляте *Klebsiella pneumoniae,* выделенном от пациента в одной из клиник Стамбула (Турция), был впервые идентифицирован фермент, ассоциированный с плазмидой, который проявлял МЛУ в том числе и к карбапенемам, который впоследствии был назван OXA-48. Этот фермент и ему подобные обладают слабой гидролитической активностью в отношении

карбапенемов, причем гидролизу продуцентами OXA-48 наиболее подвержен имипенем, по сравнению с меропенемом [160]. Представители OXA-48-*like* карбапенемаз обладают низкой активностью в отношении цефалоспоринов широкого спектра действия и лишь в незначительной степени гидролизуют цефепим и цефтазидим. Однако клиническое значение этих ферментов значительно возрастает в случае ко-продукции штаммами β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что делает большинство цефалоспоринов III–IV поколений, особенно без ингибиторов, неэффективными для эмпирической терапии подобных инфекций.

### 1.8.3. Металло-β-лактамазы (MBL, metallo-β-lactamase)

Металло-бета-лактамазы представлены ферментами, которые, согласно классификации, относятся к молекулярному классу B и функциональному классу 3 [63]. Все металло-бета-лактамазы (MBL) имеют общую структуру, которая заключается в наличии иона цинка в активном центре, что отличает их от сериновых карбапенемаз и определяет гидролитические свойства [163]. MBL устойчивы ко всем доступным сегодня бета-лактамным антибиотикам, за исключением монобактамов (азтреонам), и не подавляются всеми известными ингибиторами бета-лактамаз, такими как клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам, авибактам [131]. В отличие от сериновых карбапенемаз, MBL ингибируются хелаторами металлов, такими как ЭДТА, что используется в качестве диагностического маркера в лабораторной практике при тестировании на чувствительность к антибиотикам [76]. Современная классификация подразделяет группу металлоферментов на основные 3 подгруппы: B1, B2 и B3, среди которых ферменты, входящие в состав подгруппы B1, встречаются наиболее часто [151]. К подгруппе B1 металло-β-лактамаз относят ферменты IMP, VIM и NDM, отличающиеся сходным молекулярным механизмом гидролиза β-лактамов и являющиеся наиболее часто выявляемыми представителями данного класса (рис. 6) [131].

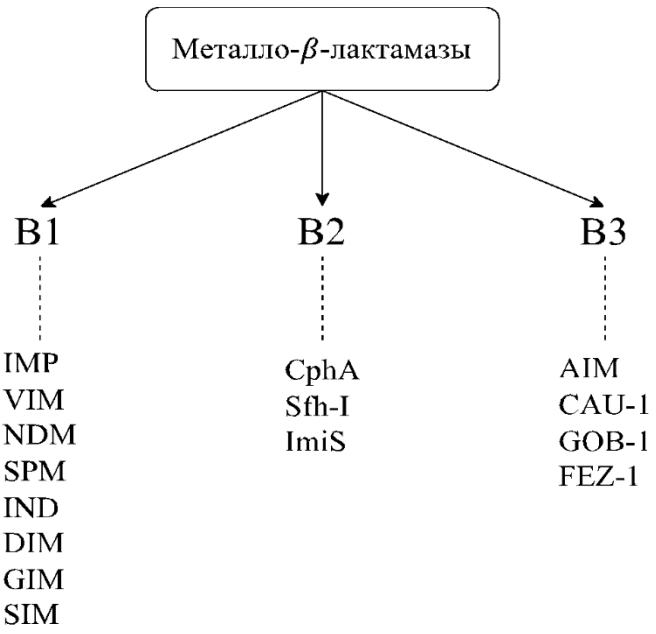



**Рисунок 6** – Классификация металло-β-лактамаз [131, 151].

IMP - металло-β-лактамазы типа IMP (imipenemase); VIM - металло-β-лактамазы типа VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase); NDM - металло-β-лактамазы типа NDM (New Delhi metallo-β-lactamase); SPM - металло-β-лактамазы типа SPM (Sao Paulo metallo-β-lactamase); GIM - металло-β-лактамазы типа GIM (German imipenemase); IND - металло-β-лактамазы типа IND, впервые выделенные у *Chryseobacterium indologenes.*

Экстремальная устойчивость MBL и широкое распространение у клинически значимых энтеробактерий стало возможным благодаря горизонтальному плазмидно-опосредованному пути передачи генов устойчивости.

### 1.8.4. Металло-β-лактамаза IMP (Imipenemase)

IMP относится к металло-β-лактамазам и впервые была идентифицирована в 1988 году в Японии в клиническом изоляте *Pseudomonas aeruginosa*. Ген $_{bla}$IMP-1 локализован на крупной конъюгативной плазмиде [49, 213]. В дальнейшем IMP получила широкое распространение и в настоящее время часто выявляется в клинических изолятах Enterobacterales, преимущественно *Klebsiella pneumoniae*

и *Escherichia coli*. В настоящее время описано не менее 88 вариантов IMP. Несмотря на принадлежность к металло-β-лактамазам, ферменты IMP характеризуются менее выраженной гидролитической активностью в отношении карбапенемов по сравнению с другими типами МБЛ. При этом среди продуцентов IMP отмечается высокая частота устойчивости к меропенему. Распространение IMP регистрируется во многих регионах мира [196]. Наибольшее значение данные карбапенемазы имеют в Азиатско-Тихоокеанском регионе, особенно в странах Юго-Восточной Азии и Японии [136].

### 1.8.5. Металло-β-лактамаза VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase)

VIM была впервые обнаружена в 90-е годы прошлого столетия в клинических изолятах *Pseudomonas aeruginosa* в Италии (VIM-1) и во Франции (VIM-2). Сегодня известно как минимум о 69 различных вариантах VIM, обладающих различной степенью сходства и гидролитической активности по отношению к антибиотикам. Однако, несмотря на разнообразие вариантов, большинство клинически значимых детерминант принадлежат к кластерам VIM-1-, VIM-2- и VIM-7-подобных ферментов. Так, если VIM-2 и ему подобные ферменты в основном ассоциированы с *Pseudomonas aeruginosa*, то VIM-1-подобные варианты, в частности, VIM-4 обнаруживаются среди клинически значимых штаммов *Enterobacterales.* VIM-4 впервые идентифицирован в Италии в двух клинических изолятах *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* [127]. VIM-карбапенемазы, будучи типичными представители MBL, обладают схожими гидролитическими свойствами в отношении большинства известных сегодня антибиотиков, за исключением азтреонама. Ферменты VIM-типа выявляются в различных географических регионах, при этом на территории ряда европейских стран, включая Грецию и Италию, их циркуляция характеризуется наибольшей интенсивностью.

### 1.8.6. Металло-β-лактамаза NDM (New Delhi metallo-β-lactamase)

Карбапенемаза NDM относится к группе металло-β-лактамаз и была идентифицирована в конце 2000-х годов при анализе клинического штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенного в одной из европейских стран [218]. NDM проявляет выраженную гидролитическую активность в отношении большинства антибиотиков, используемых для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями: аминогликозидов, макролидов, фторхинолонов и почти всех бета-лактамных антибиотиков, за исключением азтреонама [126, 214]. Основными носителями NDM преимущественно являются *Enterobacterales*, но помимо этого они определяются у других видов бактерий [93]. Сегодня идентифицировано более 28 вариантов NDM, которые широко распространены в клинических и природных изолятах. NDM широко распространены по всему Индийскому субконтиненту (наиболее эндемичными странами являются Индия, Пакистан и Бангладеш), а также в Китае, и, согласно результатам исследований, составляют 58,15% случаев выявлений [111, 112, 139]. Сегодня различные варианты NDM так же распространены в странах Европы, на долю которых приходится не менее 16,8% всех случаев. При этом в Греции и Италии частота выявлений самая высокая. Международный туризм значительно способствовал распространению NDM на всей территории Африки, Северной Америки (США и Канада), Южной Америки, Австралии и России [111].

## 1.9. Клиническое значений инфекций CPE в ОРИТ

Карбапенемаз-продуцирующие *Enterobacterales* играют ключевую роль в патогенезе инфекционных процессов у госпитализированных пациентов в ОРИТ. Благодаря способности к продукции ферментов, разрушающих карбапенемы, данные микроорганизмы приобрели широкую резистентность к большинству используемых антибактериальных препаратов. Это определило

значительные клинические проблемы, в первую очередь связанные с высокой летальностью и сложностью лечения подобных инфекций.

Клиническая значимость инфекций, обусловленных карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями, определяется их неблагоприятным прогнозом и высокой частотой летальных исходов. По данным ряда исследований, смертность при таких инфекциях существенно выше по сравнению с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС или карбапенем-чувствительными штаммами, и в отдельных клинических когортах может достигать 50% [100, 153, 157, 174]. Аналогичная тенденция отмечается и в отечественных исследованиях, где сообщается о более высокой летальности среди пациентов с инфекциями, вызванными CPE, по сравнению с менее резистентными возбудителями [21].

Инфекции, обусловленные карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями, сопровождаются увеличением продолжительности пребывания пациентов как в ОРИТ, так и в стационаре в целом. Удлинение сроков госпитализации, как правило, связано с более тяжёлым клиническим течением инфекционного процесса и необходимостью применения расширенных схем антимикробной терапии, включая использование комбинированных и ресурсоёмких лечебных подходов [47, 108, 137]. Часто используются такие препараты, как колистин, тигециклин и фосфомицин, цефтазидим/авибактам и азтреонам, которые нередко применяются в комбинированных режимах для достижения клинического эффекта [104, 120]. Кроме того, у пациентов в ОРИТ с тяжелыми инфекциями, вызванными CPE, часто возникает потребность в проведении органопротективных мероприятий. В РФ такие интервенции, как ИВЛ, заместительная почечная терапия (ЗПТ) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), становятся стандартом при лечении пациентов в ОРИТ с инфекциями, вызванными резистентными штаммами. Такой многокомпонентный подход, безусловно, способствует улучшению выживаемости пациентов, но одновременно значительно увеличивает продолжительность их пребывания в стационаре. Следовательно,

это ведет к увеличению нагрузки на ОРИТ, а также к значительным экономическим затратам. В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» сообщается о высоком уровне затрат, связанных с лечением инфекций, которые составили 1087,7 млрд. руб [27]. Однако расходы на лечение ИСМП и их последствий в РФ оцениваются экспертами более чем в 300 миллиардов рублей в год [14]. Эти затраты включают как прямые расходы на лечение, так и косвенные расходы, связанные с продлением сроков госпитализации и длительного периода реабилитации пациентов.

## 1.10. Заключение по обзору литературы

Таким образом, ИСМП у пациентов в критических состояниях имеют важное клиническое значение. Высокий уровень заболеваемости и степень тяжести состояния пациентов зачастую сопровождаются развитием сепсиса и СШ, которые определяют высокую частоту неблагоприятных исходов. В структуре НИ у пациентов в ОРИТ наиболее часто встречаются ИНДП (ВАП), ИМВП и КАИК. Ведущими возбудителями НИ у пациентов в ОРИТ в РФ являются представители *Enterobacterales* с МЛУ, которая обусловлена способностью к продукции карбапенемаз.

Избыточное использование некоторых классов антибиотиков, таких как бета-лактамы (в частности, карбапенемы и фторхинолоны), спровоцировало стремительный рост устойчивости внутрибольничных штаммов энтеробактерий, особенно у пациентов ОРИТ. Соответственно, изучение мер, сдерживающих распространение резистентности этих штаммов, на в настоящее время является актуальным направлением в научной и клинической работе.

Учитывая этот факт, особенно актуальными являются исследования, направленные на изучение микробиологического пейзажа в отделениях с высоким риском селекции и распространения нозокомиальных штаммов с МЛУ. Проведение подобных исследований позволяет отслеживать динамику

распространения устойчивых штаммов и изменение спектра их антимикробной чувствительности. Полученные данные имеют двоякое значение: с одной стороны, они способствуют совершенствованию мер инфекционного контроля, направленных на снижение заболеваемости нозокомиальными инфекциями; с другой — служат основой для оптимизации схем эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии, что в конечном итоге способствует улучшению клинических исходов у пациентов в критическом состоянии.

Несмотря на накопленные данные, посвящённые анализу факторов риска развития инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, данное направление остаётся фрагментарно изученным. При наличии значительного числа описанных предикторов развития CPE-инфекций в клинической практике по-прежнему отсутствует унифицированный подход к формированию стратегии ранней эмпирической антимикробной терапии. Это обусловлено высокой гетерогенностью пациентов, госпитализированных в ОРИТ. До настоящего времени остается неясным клиническое значение колонизации кишечника пациентов в критических состояниях штаммами CPE, нет ответа на вопрос о целесообразности учета спектра чувствительности колонизирующих штаммом при назначении антибиотиков в случаях развития ИСМП. Это обусловливает необходимость в дальнейшем изучении вопроса колонизации кишечника штаммами CPE и спектра продуцируемых ими карбапенемаз. Результаты таких исследований позволят улучшить результаты ранней эмпирической антимикробной терапии у пациентов в ОРИТ.

Исходя из этого, становится очевидным, что исследования, направленные на изучение факторов риска ИСМП, вызванных CPE у пациентов ОРИТ, весьма актуальны. На основе полученных результатов будут разработаны алгоритмы ранней диагностики и целенаправленной АБТ ИСМП у пациентов в критических состояниях.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленная диссертационная работа включает ретроспективные и проспективные данные, объединенные в три части исследования. Первая часть работы основана на изучении динамики устойчивости у клинически значимых штаммов *Enterobacterales*, выделенных от пациентов с бактериемией, которые получали лечение в ОРИТ одного из городских скоропомощных стационаров. Во второй части работы изучены факторы риска бактериемии, вызванной штаммами CRE/CPE. Третья часть работы посвящена исследованию распространенности карбапенемаз у клинически значимых штаммов *Enterobacterales*, выделенных из микробиоты кишечника у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ.

Все пациенты, включенные в научно-исследовательскую работу, находились на стационарном лечении в ОРИТ общего профиля, а также терапевтических и хирургических отделениях двух многопрофильных, скоропомощных стационаров города Москвы: ГБУЗ «ГКБ им С. С. Юдина ДЗМ» и ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

## 2.1. Материалы исследования

В первой части работы мы проанализировали 17034 образца крови пациентов ОРИТ городского многопрофильного скоропомощного стационара, рассчитанного на 12 коек, (ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ») в период с 2003 по 2021 годы. Из этих образцов было выделено 6372 различных штаммов бактерий. Траектория госпитализации пациентов в ОРИТ представляла собой либо поступление напрямую в шоковый зал по каналу СМП, либо перевод из линейных отделений по тяжести состояния и нарушению витальных функций, которые включали острую дыхательную недостаточность, острую сердечно-сосудистую недостаточность, нарушение уровня сознания или сочетания этих синдромов.

Во второй части работы были ретроспективно проанализированы истории болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении ГБУЗ «ГКБ им С. С. Юдина ДЗМ» в период 2018-2019 гг. В результате были отобраны и включены в исследование 206 пациентов с выявленной ИК, которая была обусловлена клинически значимыми штаммами *Enterobacterales* и подтверждена положительным бактериологическим исследованием (рис. 7). Все исследуемые пациенты находились на лечении в следующих отделениях стационара:

- ОРИТ общего профиля;
- ОРИТ хирургического профиля;
- ОРИТ нейротравматологического профиля;
- ОРИТ неврологического профиля;
- хирургическое отделение №1;
- хирургическое отделение №2;
- терапевтическое отделение.

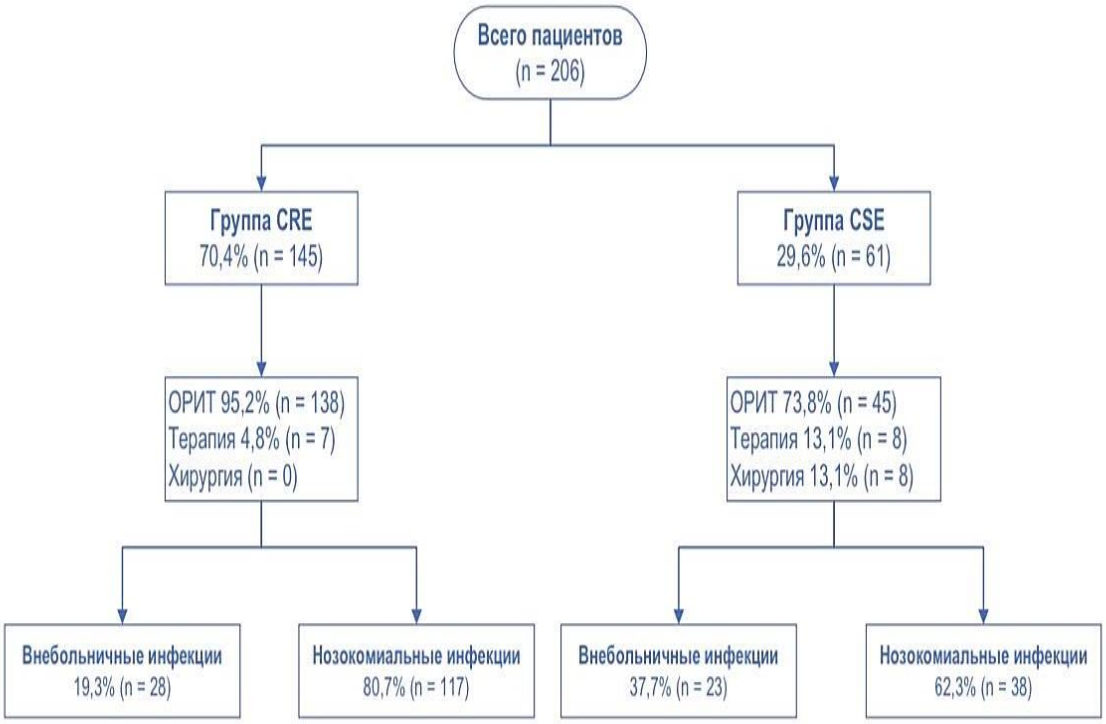



**Рисунок 7** - Распределение пациентов второй части работы

В рамках третьего этапа исследования проанализированы данные 94 пациента, госпитализированных в период с ноября 2020 по январь 2021 года. У 31 пациента на момент поступления была впервые зарегистрирована кишечная колонизация представителями Enterobacterales, обладающими способностью к продукции карбапенемаз (рис. 8).

Исследование было проведено с соблюдением этических норм и одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №40» ДЗМ (протокол № 9 от 07.09.2021). Все включённые пациенты проходили стационарное лечение в ГБУЗ «ММКЦ „Коммунарка“ ДЗМ».

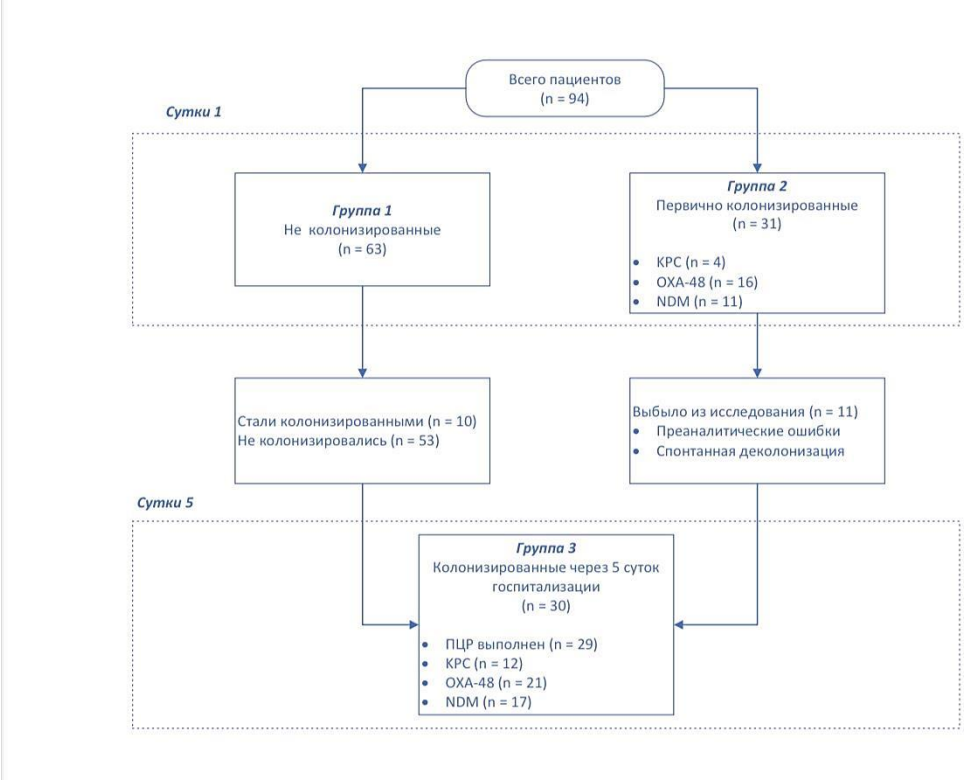



**Рисунок 8** - Распределение пациентов третьей части работы

Все пациенты, включенные в исследование, были первично госпитализированы по каналу СМП в ОРИТ №1. Впоследствии часть пациентов на фоне улучшения состояния была переведена в профильные лечебные отделения, однако некоторые пациенты задержались в ОРИТ на период более 5 суток по причине тяжести состояния.

Для комплексной характеристики тяжести состояния пациентов и степени полиорганной дисфункции применяли совокупность валидированных прогностических шкал. Динамику органной недостаточности оценивали с использованием шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (рис. 9).

| SOFA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| Дыхание PaO2/FiO2, мм рт.ст. | Более 400 | Менее 400 | Менее 300 | Менее 200 с респираторной поддержкой | Менее 100 с респираторной поддержкой |
| Коагуляция Тромбоциты, x10*3/мм*3 | Более 150 | Менее 150 | Менее 100 | Менее 50 | Менее 20 |
| Печень Билирубин мкмоль/л | 20 | 20-30 | 33-101 | 102-204 | >204 |
| Сердечно-сосудистая система Гипотензия | АД ср. более 70 мм рт.ст. | АД ср. менее 70 мм рт.ст. | Допамин менее 5 или добутамин (любая доза) | Допамин 5–15, или адреналин <0.1, или норадреналин <0.1 | Допамин >15, или адреналин >0.1, или норадреналин> 0.1 |
| ЦНС Шкала комы Глазго | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л | Менее 1.2 (110) | 1.2–1.9 (110–170) | 2.0–3.4 (171–299) | 3.5–4.9 (300–440) | Более 4.9 (440) |
| Диурез | | | | <500 мл/сут | <200 мл/сут |

**Рисунок 9** – Шкала SOFA [180]

Риск неблагоприятного исхода и тяжесть инфекционного процесса дополнительно анализировали по шкалам qSOFA, Pitt Bacteremia Score и APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (рис. 8). Оценку сопутствующей патологии проводили с применением индекса коморбидности Чарльсона (рис.9).

| Параметры | Значение |
|---|---|
| Систолическое АД | <100 мм рт. ст. |
| Частота дыхания | > 22 в минуту |
| Нарушение сознания | GCS <15 |

**Рисунок 10** – Шкала qSOFA [177]

| Критерии | Баллы |
|---|---|
| 1. Лихорадка | |
| ≤ 35°C или ≥ 40°C | 2 |
| 35,1–36,0°C или 39,0–39,9°C | 1 |
| 36,1–38,9°C | 0 |
| 2. Гипотензия | |
| Острый эпизод гипотензии со снижением:<br>• систолического АД> 30 мм рт. ст. и<br>• диастолического АД> 20 мм рт. ст.<br>или<br>• Необходимость во внутривенном введении вазопрессорных препаратов<br>или<br>• Систолическое АД <90 мм рт. ст. | 2 |
| или | |
| 3. Искусственная вентиляция лёгких | 2 |
| 4. Остановка кровообращения | 4 |
| 5. Уровень сознания | |
| • Ясное сознание | 0 |
| • Дезориентация | 1 |
| • Сопор | 2 |
| • Кома | 4 |

**Рисунок 11** – шкала Pitt Bacteremia Score [42, 99]

| | Параметр | Верхняя граница отклонений | | | | | Нижняя граница отклонений | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
| 1 | Ректальная температура, *С | ≥41 | 39-40,9 | | 38,5-38,9 | 36-38,4 | 34-35,9 | 32-33,9 | 30-31,9 | ≤29,9 |
| 2 | Ср.АД, мм рт.ст. (диаст.АДх2+сист.АД)/3 | ≥160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤49 |
| 3 | Частота сердечных сокращений | ≥180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤39 |
| 4 | Частота дыхательных движений (ИВЛ или спонтанное) | ≥50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤5 |
| 5 | Оксигенация: А- aDO2 или PaO2, мм рт.ст. | | | | | | | | | |
| | а) *FiO2 ≥ 0.5 регистрировать А- aDO2<br>**A-aDO2= (FiO2x713)-PaCO2-PaO2 | ≥500 | 350-499 | 200-349 | | <200 | | | | |
| | б) FiO2< 0.5 регистрировать только PaO2 | | | | | >70 | 61-70 | | 55-60 | <55 |
| | Только при отсутствии возможности определения газов в артериальной крови определять содержание HCO3- в венозной крови, ммоль\л | ≥52 | 41-51,9 | | 32-40,9 | 22-31,9 | | 18-21,9 | 15-17,9 | <15 |
| 6 | pH артериальной крови | ≥7,7 | 7,6-7,69 | | 7,5-7,59 | 7,33-7,49 | | 7,25-7,32 | 7,15-7,24 | <7,15 |
| 7 | Na, ммоль/л | ≥180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | ≤110 |
| 8 | K, ммоль/л | ≥7 | 6-6,9 | | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | ≤2,5 |
| 9 | Креатинин сыворотки, мкмоль/л<br>Оценка удваивается при острой почечной недостаточности | ≥309 | 177-308 | 133-176 | | 53-132 | | <53 | | |
| 10 | Гематокрит, % | ≥60 | | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-45,9 | | 20-29,9 | | <20 |
| 11 | Лейкоциты, 10*9/л | ≥40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | | 1-2,9 | | <1 |
| 12 | Оценка комы по шкале Глазго<br>Оценка=15 - сумма баллов | | | | | | | | | |
| | А=общая оценка физиологического состояния (сумма вышеперечисленных 12 пунктов) | | | | | | | | | |

ОБЩАЯ ОЦЕНКА А=_____баллов В=_____баллов С=_____баллов
А+В+С=_____баллов (если пациент на ИВЛ, поставьте V рядом с оценкой)

FiO2 - содержание O2 во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание O2)
**A-aDO2 - артерио-альвеолярная разница

**Рисунок 12** – Шкала APACHE II [114]

| Баллы | Болезни |
|---|---|
| **1** | Инфаркт миокарда<br>Застойная сердечная недостаточность<br>Болезнь периферических артерий<br>Цереброваскулярное заболевание<br>Деменция<br>Хроническое заболевание легких<br>Болезнь соединительной ткани<br>Язвенная болезнь<br>Легкое поражение печени<br>Диабет |
| **2** | Гемиплегия<br>Умеренная или тяжелая болезнь почек<br>Диабет с поражением органов<br>Злокачественная опухоль без метастазов<br>Лейкемия<br>Лимфомы |
| **3** | Умеренное или тяжелое поражение печени |
| **6** | Метастазирующие злокачественные опухоли<br>СПИД (болезнь, а не только виремия) |
| | **+добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет — 1 балл, 50-59 — 2 балла и т.д.)** |

| Сумма баллов | 10-летняя выживаемость, % |
|---|---|
| **0** | 99 |
| **1** | 96 |
| **2** | 90 |
| **3** | 77 |
| **4** | 53 |
| **5** | 21 |

**Рисунок 13** – Индекс коморбидности Чарлсона [67]

Комплекс лечебно-диагностических мероприятий у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, осуществлялся в рамках действующих нормативных требований к оказанию специализированной медицинской помощи по профилю «Анестезиология и реаниматология», регламентированных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н. Ведение пациентов включало проведение стандартных мероприятий интенсивной терапии в соответствии с клинической ситуацией и тяжестью состояния:

1. Респираторную терапию согласно персонализированному подбору в зависимости от степени респираторных нарушений:

– традиционную оксигенотерапию (ТО) через назальные канюли или лицевые маски;

– высокопоточную назальную оксигенотерапию (ВПО);

– неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ) с помощью лицевых масок и шлемов;

– инвазивную ИВЛ.

Для выполнения методики НПО использовались увлажнители кислорода с ротаметрами и Армед XY-98BII (Россия), процедура ВПО выполнялась на специализированных системах высокопоточной терапии Optiflow, Fisher&Paykel Healthcare, Airvo 2 (США), а также применялись аппараты ИВЛ с дополнительным режимом ВПО – Mindray SV300 (Китай), Hamilton G5 (Швейцария), Авента-М (Россия). Неинвазивная и инвазивная ИВЛ проводилась на аппаратах ИВЛ Mindray SV300 (Китай), Mindray SV800 (Китай), Hamilton G5 (Швейцария), GE Healthcare, Carescape R860 Optima (США).

2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и/или антикоагулянтная терапия проводилась под контролем показателей свертывающей системы крови исходя из степени риска согласно оценке по соответствующим шкалам. Так, шкала PADUA (рис. 10) применялась относительно пациентов терапевтического профиля, которым не проводилось хирургическое лечение, а шкала CAPRINI (рис. 11) использовалась у пациентов с хирургической патологией, которым были выполнены плановые или экстренные оперативные вмешательства.

3. Профилактика стресс-индуцированных язв и желудочно-кишечных кровотечений проводилась пациентам с высоким риском развития этих осложнений.

4. Нутритивная поддержка**,** которая включала энтеральное или парентеральное питание, в зависимости от функционального состояния желудочно-кишечного тракта и уровня метаболического стресса.

5. Инфузионно-трансфузионная терапия, направленная на восстановление и поддержание гемодинамики, коррекцию водно-электролитных и кислотно-основных нарушений.

6. Эмпирическая АБТ назначалась пациентам исходя из вероятного микробного пейзажа в предполагаемом локусе инфекции, а также с учётом оценки факторов риска резистентности по программе СКАТ. Целенаправленная АБТ назначалась в соответствии с результатами чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам.

| Фактор риска | Балл |
|---|---|
| Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес. назад) | 3 |
| Анамнез предыдущих ВТЭ (за исключением тромбоза, тромбофлебита поверхностных вен) | 3 |
| Ограниченная подвижность (постельный режим с посещением туалета не менее 3 дней) из-за ограничений, имеющихся у больного или по предписанию врача | 3 |
| Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, мутация протромбина G 20210A, антифосфолипидный синдром) | 3 |
| Травма и/или операция в последний 1 мес. | 2 |
| Возраст ≥ 70 лет | 1 |
| Сердечная и/или дыхательная недостаточность | 1 |
| Острый инфаркт или инсульт | 1 |
| Острое инфекционное или ревматическое заболевание | 1 |
| Ожирение (ИМТ >30 кг/м*2) | 1 |
| Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов | 1 |
| Результат: | |
| 0–3 балла. Низкий риск. Медикаментозная профилактика НЕ ПОКАЗАНА. Следует рассмотреть механическую профилактику. | |
| 4 балла. Высокая вероятность тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). ПОКАЗАНА медикаментозная профилактика | |

**Рисунок 14** – Шкала PADUA [53]

| |
|---|
| *Группа факторов риска весом в 1 балл* |
| ➢ Планируемые мелкие операции<br>➢ Перенесенные крупные операции (меньше 1 мес. назад)<br>➢ Варикозное расширение вен<br>➢ Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе<br>➢ Отечность нижних конечностей (на момент обследования)<br>➢ Ожирение (ИМТ больше 25 кг/м*2)<br>➢ Острый инфаркт миокарда<br>➢ Застойная сердечная недостаточность (меньше 1 мес.)<br>➢ Сепсис (меньше 1 мес.)<br>➢ Серьезные заболевания легких, включая пневмонию (меньше 1 мес.)<br>➢ Нарушение функции легких<br>➢ Пациенты терапевтического профиля на постельном режиме |
| *Группа факторов риска весом в 2 балла* |
| ➢ Артроскопические оперативные вмешательства<br>➢ Злокачественные опухоли (в настоящий момент или в прошлом)<br>➢ Крупные хирургические вмешательства (больше 45 мин)<br>➢ Лапароскопические операции (больше 45 мин)<br>➢ Строгий постельный режим (больше 72 ч)<br>➢ Гипсовая иммобилизация (меньше 1 мес.)<br>➢ Центральный венозный доступ |
| *Группа факторов риска весом в 3 балла* |
| ➢ Перенесенные тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии<br>➢ Семейный анамнез тромбозов<br>➢ Полиморфизм V фактора свертывания (фактор Лейдена)<br>➢ Полиморфизм протромбина 20210A<br>➢ Повышение в крови уровня гомоцистеина<br>➢ Наличие волчаночного антикоагулянта<br>➢ Повышение титра антикардиолипиновых антител<br>➢ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения<br>➢ Другие виды врожденной или приобретенной тромбофилии |
| *Группа факторов риска весом в 5 баллов* |
| ➢ Плановая артропластика крупных суставов нижних конечностей<br>➢ Переломы костей бедра, таза и голени (меньше 1 мес.)<br>➢ Инсульт (меньше 1 мес.)<br>➢ Множественные травмы (меньше 1 мес.)<br>➢ Острое повреждение спинного мозга (паралич) (меньше 1 мес.) |

**Рисунок 15** – Шкала CAPRINI [66]

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Микробиологические и молекулярно-генетические методы

В первой и второй частях работы в качестве биоматериала для исследования была использована кровь пациентов с ИК, а в третьей части работы главным предметом интереса являлась микробиота кишечника. На всех этапах работы выборочно проводились дополнительные микробиологические исследования на основании предполагаемого локуса инфекции. Наиболее часто

исследовались кровь при подозрении на ИК, мокрота, трахеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж при подозрении на ИНДП, а также моча при подозрении на ИМВП. Забор и транспортировка биоматериала проводились согласно Методическим указаниям 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Далее пробы с исследуемым биоматериалом поступали в клинико-диагностические и микробиологические лаборатории организаций ГБУЗ «ГКБ им С. С. Юдина ДЗМ» и ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

Фенотипическая верификация механизмов резистентности к β-лактамам (включая карбапенемазы и ESBL) была выполнена на базе микробиологической лаборатории ГБУЗ «ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» с применением стандартных диско-диффузионных и ингибиторных тестов, в дополнение к рутинному бактериологическому анализу. У пациентов был осуществлен забор крови из периферических вен в парные флаконы для гемокультивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов (BD BACTEC™ Plus Anaerobic/F Culture Vials, BD BACTEC™ Plus Aerobic/F Culture Vials (США)) перед началом эмпирической антимикробной терапии. Гемокультивирование проводилось на бактериологическом анализаторе Becton Dickinson BACTEC FX (США). Определение возбудителей, выделенных из положительных проб крови, выполнялось на автоматизированном микробиологическом анализаторе (Becton Dickinson PHOENIX 100, BD Biosciences (США).

Определение антимикробной чувствительности микроорганизмов осуществлялось на основе сочетания автоматизированных и ручных методик. В качестве автоматизированной платформы использовалась система BD Phoenix 100 (США), тогда как количественная оценка минимальных подавляющих концентраций выполнялась с применением стандартизированных градиентных методов, включая E-тесты (Oxoid/Mérieux).

Оценка и интерпретация результатов определения антимикробной чувствительности проводились в соответствии с актуальными на момент исследования рекомендациями Европейского комитета по определению

чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, версия 8.0) [3]. До 2019 года изоляты, характеризующиеся промежуточным уровнем чувствительности (категория «I»), относились к группе чувствительных микроорганизмов в соответствии с действовавшими на тот период методическими рекомендациями. В случаях отсутствия установленных пороговых значений чувствительности активность антибактериальных препаратов оценивалась с учётом альтернативных критериев EUCAST, включая фармакодинамические параметры и эпидемиологические пороги отсечения (epidemiological cut-off values). Указанный подход был применён, в частности, при анализе чувствительности к тигециклину, для которого эпидемиологический порог отсечения составляет 2 мг/л. Значения минимальной подавляющей концентрации, превышающие данный уровень, интерпретировались как соответствующие устойчивым изолятам, что согласуется с данными, представленными в официальной инструкции по клиническому применению препарата.

В рамках первой части исследования у части клинически значимых изолятов семейства Enterobacterales, полученных в 2020 - 2021 гг., была проведена идентификация ферментов, обусловливающих устойчивость к карбапенемовым антибиотикам. Лабораторный этап работы выполнялся на базе центральной микробиологической лаборатории ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» (г. Санкт-Петербург), в подразделении молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии. Выявление генетических детерминант карбапенемаз осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием коммерческих диагностических наборов «Ampli-Sense». Фенотипическая оценка устойчивости проводилась стандартизированным методом серийных микроразведений в агаре с последующим определением минимальных подавляющих концентраций (МПК). При характеристике фенотипов лекарственной устойчивости применялись критерии CDC и EMA, согласно которым MDR-фенотип определялся как

устойчивость как минимум к одному антибактериальному препарату из трёх и более классов. MDR - фенотип множественной лекарственной устойчивости, характеризующийся резистентностью как минимум к одному антибактериальному препарату из трёх и более классов. XDR - фенотип экстремальной лекарственной устойчивости, при котором сохраняется чувствительность не более чем к двум классам антибактериальных препаратов. PDR - фенотип панрезистентности, проявляющийся отсутствием чувствительности ко всем исследуемым антибактериальным препаратам [4].

В третьей части работы все бактериологические исследования были выполнены в микробиологической лаборатории ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка» ДЗМ». Общеклинические, биохимические лабораторные тесты, а также молекулярно-генетические исследования были выполнены в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ».

Согласно дизайну исследования, всем пациентам было проведено исследование микробиоты кишечника. Процедура ректального мазка выполнялась согласно стандартизированной методике в 2 пробирки специализированными зонд-тампонами. Биоматериалы ректальных мазков, которые были получены стерильными зонд-тампонами (пластик/вискоза) размером 150*2,5мм, в пробирке (размер 150*13мм, круглодонная) с пробкой без наполнителей Ningbo Hi-Tech Unicmed IMP & EXP Co Ltd (Китай), были доставлены в клинико-диагностическую лабораторию “ММКЦ Коммунарка ДЗМ” в отдел молекулярно-генетических исследований.

Экстракция нуклеиновых кислот осуществлялась с использованием автоматизированной дозирующей станции Hamilton Bonaduz AG, Microlab STARlet (Швейцария). Молекулярно-генетическая идентификация генов карбапенемаз проводилась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением амплификаторов Bio-Rad CFX96 Touch (США), оснащённых оптическим модулем для гибридизационно-флуоресцентной регистрации сигнала. Для выявления генов металло-β-лактамаз использовались диагностические панели, направленные на детекцию генов

групп VIM, IMP и NDM (AmpliSense® MDR MBL-FL). Определение генов сериновых карбапенемаз осуществлялось с применением наборов для идентификации карбапенемаз групп KPC и OXA-48 (AmpliSense® MDR KPC/OXA-48-FL). Дополнительно проводилась детекция генов OXA-карбапенемаз подгрупп OXA-23-like, OXA-58-like и OXA-40-like, характерных для ацинетобактерий, а также генов-маркеров *Acinetobacter baumannii*, включая ген OXA-51-подобной карбапенемазы (AmpliSense® MDR *A. baumannii*-OXA-FL), разработанных ФБУН ГНЦ эпидемиологии Роспотребнадзора.Вторая проба биоматериала со слизистой оболочки прямой кишки была получена специализированным стерильным зонд-тампоном «МиниМед» с пробиркой и транспортной средой Эймса с углем, ТУ 32.50.50–031–29508133 (РФ). После транспортирования пробирки в лабораторию клинической микробиологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» был выполнен посев биоматериала микробиоты кишечника на плотные питательные среды БТН-Эндо-агар, производства ООО «Биотехновация», РФ.

Забор образцов крови осуществлялся с использованием коммерческих флаконов для гемокультур производства SCENKER Biological Technology Co., Ltd. (Китай), содержащих питательную среду с нейтрализаторами антибактериальных препаратов, предназначенную для культивирования аэробных микроорганизмов (ЮНОНА®), объёмом 25 мл. Инкубация образцов и контроль стерильности выполнялись с применением автоматизированных бактериологических анализаторов культур крови и микобактерий bioMérieux SA (BACT/ALERT 3D 240, Франция) и Becton Dickinson (BACTEC FX TOP, США).

Отбор проб мочи был выполнен в стерильные одноразовые контейнеры для сбора, хранения и транспортировки биоматериала ТУ 22.22.14.000-012-90026552-2017, изготовителя ООО «Эрмайнс», РФ. В дальнейшем выполнен посев на питательные среды Condalab, Urinary Tract Infections Chromogenic Agar (UTIC) Columbia Agar Base EP/USP/ISO страна производитель Испания.

Идентификацию выделенных микробных культур осуществляли с использованием автоматизированного масс-спектрометрического анализатора микроорганизмов Bruker MALDI Biotyper (Microflex LT/SH) (Германия). Определение чувствительности изолятов к антибактериальным препаратам проводили методом диско-диффузии на агаре Мюллера–Хинтона в соответствии с действующими стандартами, с применением автоматизированного анализатора Bio-Rad Laboratories, ADAGIO (Франция). В случаях выявления признаков резистентности дополнительная верификация выполнялась методом серийных микроразведений в агаре с использованием автоматизированной системы bioMérieux SA, Vitek 2 XL (Франция). Интерпретацию результатов антимикробной чувствительности проводили на основании актуальных рекомендаций EUCAST v11.

### 2.2.2. Лабораторные методы исследования

На всех этапах работы всем пациентам при поступлении в ОРИТ были выполнены скрининговые лабораторные исследования, которые включали развернутый клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, исследование состояния свертывающей системы крови (коагулограмма), общий анализ мочи.

В первой и второй частях работы все лабораторные исследования были выполнены в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ им С. С. Юдина ДЗМ».

После забора биологических материалов, согласно МУ 4.4.2039-05, последние были транспортированы в клинико-диагностическую лабораторию и подвергнуты исследованиям:

- Общий клинический анализ крови выполнялся после предварительного отбора проб в вакуумные пробирки с антикоагулянтом К3ЭДТА, номинальным объемом 2,0 мл, ZMT (Россия), а сами исследования были выполнены на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-6200 (Китай).

- Биохимические анализы крови выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-800 (Китай), при этом исследование концентрации прокальцитонина выполнялось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Mindray CL-6000i (Китай). Забор проб крови выполнялся в вакуумные контейнеры с активатором свертывания и разделительным гелем Sarstedt, S-Monovette® 4.9ml Z-Gel (Германия).
- Исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) выполнялась на автоматическом коагулометре Tcoag Ireland, Destiny Plus (Ирландия) после предварительного забора проб крови в пробирки Sarstedt, S-Monovette® Citrate 9NC 0.106 mol/l 3.2%, 4.3 ml, cap blue (Германия).
- Общий анализ мочи выполнялся на автоматизированном биохимическом анализаторе мочи 77 Elektronika, LabUMat 2 (Венгрия).

В третьей части работы, после предварительного забора крови в стандартизированные пробирки, образцы были должным образом транспортированы в клинико-диагностическую лабораторию ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», где затем были проведены исследования:

- Забор проб крови для развернутого общего клинического анализа с лейкоцитарной формулой выполнен в вакуумные пробирки для забора венозной крови с КЗЭТА номинальным объемом 2,0 мл GRAND BIO TECH acti-fine (РФ) на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-6200 (Китай).
- Биохимические исследования крови с определением уровня СРБ выполнялись после забора проб крови в вакуумные пробирки для забора венозной крови с активатором свертывания и гелем, номинальным объемом 5,0 мл GRAND BIO TECH acti-fine (Россия) на фотометрическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU-480, AU-680 (США) и уровня прокальцитонина методом ИФА на анализаторах Lazurite и Mindray CL-2000i (Китай).
- Исследования свертывающей системы крови (коагулограмма) выполнялись на автоматическом коагулометре Instrumentation laboratory ACL TOP 500 CTS, ACL TOP 300 CTS (США) забор проб осуществлялся в пробирки 3 ml 9NC Coagulation sodium citrate 3,8%, VACUETTE TUBE, Greiner bio-one (Австрия)

- Исследования мочи выполнены на автоматизированном биохимическом анализаторе мочи Arkray, Aution Max AX-4030 (Япония).

Результаты всех выполненных исследований впоследствии переносились в «КИС» ЕМИАС с целью обеспечения клинической интерпретации и определения тактики лечения.

## 2.3. Статистические методы исследования

В первой части исследования информация о количестве положительных гемокультур была извлечена из электронной больничной базы данных «Клиническая информационная система ОРБИТА», а также из специализированного модуля, предназначенного для анализа результатов микробиологических исследований. При изучении случаев бактериемии применялись методы описательной статистики с расчетом абсолютных значений и относительных показателей. Доля микроорганизмов определялась как отношение числа клинически значимых изолятов, выделенных из крови, к их общему количеству. Оценку чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам проводили путем расчета удельного веса резистентных штаммов относительно общего числа протестированных изолятов с представлением результатов в процентном выражении. Показатели $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ определяли расчетным методом с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.

Во второй и третьей частях работы сбор данных и их первичный статистический анализ осуществлялись с применением программных пакетов Microsoft Office Excel и Statistica версии 12. Для выявления факторов, ассоциированных с развитием исследуемых исходов, использовались методы логистической регрессии, реализованные с помощью специализированных библиотек статистической среды R и соответствующих скриптов. Визуализация полученных результатов выполнялась с использованием Microsoft Office Excel и инструментов графического анализа среды R.

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Современная медицина сталкивается с нарастающей угрозой антибиотикорезистентных инфекций, особенно в ОРИТ, где пациенты находятся в крайне уязвимом состоянии. Одной из наиболее серьезных проблем являются инфекции, вызванные CPE, что существенно затрудняет—проведение эффективной АБТ.

Настоящая работа основана на результатах трех клинических исследований, представленных далее:

- Первое клиническое исследование – ретроспективный анализ микробной структуры бактериемий у пациентов в ОРИТ с целью выявления динамики клинически значимых грамотрицательных бактерий, выделенных из крови пациентов, а также их чувствительности к антибиотикам.
- Второе клиническое исследование – сравнительный анализ и определение клинического значения инфекций, вызванных штаммами CRE/CSE у пациентов ОРИТ.
- Третье клиническое исследование – изучение колонизации кишечника энтеробактериями, способными к продукции карбапенемаз, у пациентов ОРИТ с целью определения факторов риска колонизации на догоспитальном этапе и в период стационарного лечения.

Часть результатов, представленных в разделах 3.1 и 3.3 настоящей главы, ранее была опубликована автором [30, 31]. В диссертации эти данные объединены, дополнены и интерпретированы в рамках единой исследовательской концепции.

## 3.1. Анализ структуры бактериемии и антимикробной чувствительности возбудителей у пациентов ОРИТ

Работа выполнена в формате ретроспективного наблюдательного исследования на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». В анализ включены данные за период 2003–2021 гг. Результаты, касающиеся структуры гемокультур, динамики антибиотикорезистентности и выявления карбапенемаз у возбудителей инфекций кровотока у пациентов в ОРИТ, частично были опубликованы ранее[30]. В настоящей диссертации они представлены в переработанном и расширенном виде в структуре общего исследования.

Цель настоящего исследования состояла в анализе видовой структуры и клинической значимости бактериальных штаммов, выделенных из крови пациентов 12 - коечного ОРИТ.

Общее количество исследованных образцов крови составило 17 034 за 18 лет, что в среднем соответствует 896 исследованиям ежегодно. Динамика количества выполненных исследований оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения без существенных колебаний. Из всех исследованных проб крови в 6372 случаях (37,4±6,6%) были выделены микроорганизмы, что свидетельствует о высокой частоте бактериемии среди пациентов ОРИТ. Уровень положительных гемокультур колебался в диапазоне 28,1-55,6%. В последние три года нашего исследования частота выделения положительных проб стабилизировалась на уровне 39,5%.

На протяжении большей части периода исследования доминирующее положение занимали грамположительные микроорганизмы, однако с 2013 года был зафиксирован устойчивый рост доли грамотрицательных бактерий в общей структуре ИК. В 2003 году доля грамотрицательных бактериемий у пациентов в ОРИТ составила 21%. В 2013 году этот показатель увеличился до 42,2%. К 2021

году доля грамотрицательных возбудителей достигла 52,8%, впервые превысив порог в 50%.

Доля случаев кандидемии оставалась стабильной на протяжении всего периода, варьируя от 1,0% до 1,6% (рис. 16) [30].

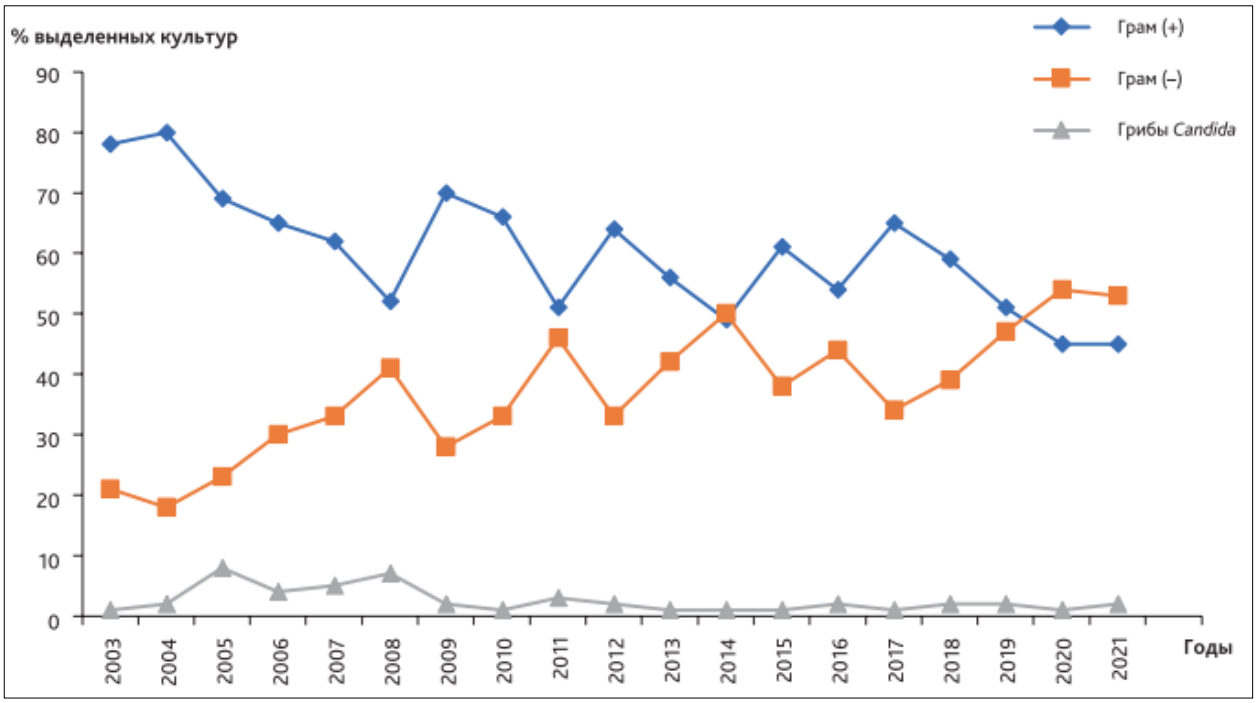



**Рисунок 16** – Структура микробного спектра гемокультур пациентов ОРИТ за 2003–2021 гг[30].

Изучение частоты встречаемости случаев бактериемии, вызванных *Staphylococcus aureus*, позволило установить, что за 18 лет их доля существенно снизилась. В начале исследуемого периода (2003 год) частота этих случаев составляла 21%, но к 2013 году показатель сократился до 8,2%, а в 2021 году составил всего 10,9%.

Одновременно наблюдалось значительное увеличение числа случаев бактериемии, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Анализ динамики показал увеличение частоты инфекций, вызванных представителями семейства Enterobacterales, с 13,2% до 38,4%. Также зарегистрировано нарастание доли инфекций, обусловленных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами (*Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia*), — с 7,5% до 11,5%.

**Таблица 1** – Соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в гемокультурах пациентов ОРИТ (2003–2021 гг.)[30]

| Микроорганизмы, % | 2003 (n = 162) | 2008 (n = 261) | 2013 (n = 462) | 2018 (n = 417) | 2020-2021 (n = 494) |
|---|---|---|---|---|---|
| Грамположительные микроорганизмы | | | | | |
| *Staphylococci* CN | 49.4 | 24.4 | 40.5 | 37.4 | 29.9 |
| *Staphylococcus aureus* | 21.0 | 13.1 | 8.2 | 12.7 | 10.9 |
| *Enterococcus faecalis* | 3.1 | 2.7 | 4.3 | 5.0 | 4.5 |
| *Enterococcus faecium* | 0.6 | 7.7 | 3.2 | 3.6 | 5.1 |
| Другие | 3.9 | 3.6 | 0.3 | 2.9 | 1.2 |
| Грамотрицательные микроорганизмы | | | | | |
| *Escherichia coli* | 6.3 | 2.2 | 2.0 | 5.8 | 9.7 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1.0 | 18.8 | 21.0 | 13.9 | 24.5 |
| *Proteus mirabilis* | 2.6 | 0 | 3.9 | 2.9 | 3.0 |
| Другие Enterobacterales | 3.3 | 0.2 | 1.1 | 0.2 | 0 |
| *Acinetobacter baumannii* | 0 | 15.7 | 12.7 | 12.5 | 9.1 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 5.5 | 2.5 | 1.5 | 1.2 | 1.2 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 1.2 | 2.0 | 0 | 0 | 1.2 |
| Другие | 0,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Грибы | | | | | |
| Candida spp. | 1.0 | 7.1 | 1.3 | 1.9 | 1.2 |

Среди грамотрицательных бактерий лидирующие позиции заняли *Enterobacterales*, особенно *Klebsiella pneumoniae*. Частота выявления этого микроорганизма выросла с 1,0% (2003 год) до 21% (2013 год) и достигла 24,5% к 2021 году (табл. 1) [30]

У пациентов с бактериемией отмечалось существенное снижение частоты выделения метициллин-устойчивого золотистого стафилококка (MRSA). В 2003 г. 51,1% выделенных из крови изолятов S.aureus были устойчивы к метициллину, в 2008 г. этот показатель увеличился до 78,8%, а затем мы наблюдали неуклонное

снижение до 33% в 2013 г. и 14,4% в 2021 г. Помимо этого, процент выделенных ампициллин-резистентных штаммов *Enterococcus faecalis* уменьшился с 16,7% в 2003 г. до 5,0% в 2018 г., и в 2021 г. этот показатель составил 0,8%.

На протяжении всего периода исследования фиксировался значительный рост резистентности Enterobacterales к антибиотикам. У *K. pneumoniae* частота устойчивости к цефалоспоринам III поколения увеличилась с 48,2% до 90,4%, а у *E. coli* — с 25% до 44,7%. Резистентность к фторхинолонам удвоилась, достигнув 89,5% для *K. pneumoniae* и 64,4% для *E. Coli.* За период исследования наблюдалась тревожная тенденция роста устойчивости штаммов Enterobacterales в отношении карбапенемов, достигшая у штаммов *K. pneumoniae* от абсолютной чувствительности в начале исследования уровня 70,3% к 2021 году (табл. 2) [30].

**Таблица 2** - Доля изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, характеризующихся резистентностью к антибактериальным препаратам, в выборке гемокультур за 2003 - 2021 гг[30].

| Антибиотик | *Klebsiella pneumoniae* | | | | | *Escherichia coli* | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2003 | 2008 | 2013 | 2018 | 2020-21 | 2003 | 2008 | 2013 | 2018 | 2020-21 |
| Ампициллин/сульбактам | 45.0 | 94.6 | 97.2 | 90.5 | 86.8 | 22.5 | 86.4 | 83.3 | 63.2 | 55.8 |
| Цефотаксим | 48.2 | 94.0 | 92.9 | 90.9 | 90.4 | 25.0 | 66.7 | 57.1 | 58.8 | 44.7 |
| Цефепим | 17.5 | 77.3 | 91.5 | 87.5 | 89.8 | 1.2 | 53.5 | 50.0 | 42.1 | 33.4 |
| Цефтазидим/авибактам | НД | НД | НД | 12.5 | 22.2 | НД | НД | НД | 0 | 0 |
| Имипенем (МПК >8 мг/л) | 0 | 2.3 | 28.4 | 63.4 | 70.3 | 0 | 0 | 2.3 | 0 | 0 |
| Меропенем (МПК >8 мг/л) | 0 | 0.9 | 26.8 | 62.5 | 70.3 | 0 | 0 | 1.9 | 0 | 0 |
| Амикацин | 87.5 | 54.5 | 29.1 | 45.5 | 55.8 | 4.5 | 5.2 | 3.8 | 11.1 | 5.8 |
| Ципрофлоксацин | 50.8 | 77.3 | 93.3 | 80.0 | 89.5 | 33.4 | 75.1 | 83.3 | 75.0 | 64.4 |
| Тигециклин (МПК >2 мг/л) | НД | НД | 16.7 | 29.0 | 28.1 | НД | НД | 2.4 | 0 | 0 |
| Фосфомицин (МПК>2 мг/л) | НД | НД | НД | НД | 49.6 | НД | НД | НД | НД | 2.8 |
| Колистин (МПК >2 мг/л) | НД | НД | НД | 1.1 | 6.6 | НД | НД | НД | 0 | 0 |

*НД – нет данных, МПК – минимальная подавляющая концентрация*

Неферментирующие грамотрицательные бактерии *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, являющиеся возбудителями бактериемии, также отличались высокой степенью антибиотикорезистентности. У штаммов *Acinetobacter baumannii* в течение всего периода наблюдения сохранялся высокий уровень устойчивости к ингибиторзащищённым аминопенициллинам, увеличившийся с 52,2% в 2008 г. до 97,4% в 2021 г. Помимо этого, отмечен чрезвычайно высокий уровень устойчивости ко всем исследуемым цефалоспоринам, включая ингибитор-защищенный цефалоспорин III поколения цефоперазон-сульбактам – с 14,3% (2003 г.) до 75,0% (2021 г.). Резистентность штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из проб крови пациентов ОРИТ, к карбапенемам выросла с абсолютной чувствительности до практически абсолютной резистентности – с 0% в 2003 году до 98% в 2021 году. Уровень устойчивости у A. Baumannii к тигециклину и колистину за все годы исследования был ниже, чем к другим антибиотикам, составив в 2021 г. 16,7% и 1,5% соответственно. (табл. 3) [30].

**Таблица 3** - Частота выявления антибиотикорезистентных изолятов неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов при исследовании крови пациентов (2003–2021 гг.)[30]

| Антибиотик | *Acinetobacter baumannii* | | | | | *Pseudomonas aeruginosa* | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2003 | 2008 | 2013 | 2018 | 2020-21 | 2003 | 2008 | 2013 | 2018 | 2020-21 |
| Ампициллин /сульбактам | ND | 52.2 | 94.7 | 100 | 97.4 | - | - | - | - | - |
| Цефтазидим | 71.4 | 73.2 | 97.7 | - | - | 57.1 | 75.0 | 46.2 | 57.1 | 51.3 |
| Цефепим | 75.7 | 80.5 | 97.3 | - | - | 25.0 | 58.3 | 40.1 | 60.0 | 52.4 |
| Цефоперазон /сульбактам | 14.3 | 16.6 | 41.1 | 77.8 | 75.0 | 25.2 | 33.1 | 40.0 | НД | 46.6 |
| Цефтазидим/ авибактам | - | - | - | - | - | НД | НД | НД | 25.0 | 42.5 |
| Имипенем | 0 | 7.5 | 90.9 | 97.2 | 98.7 | 42.0 | 36.4 | 59.1 | 66.1 | 55.8 |
| Меропенем | 0 | 9.8 | 92.9 | 95.7 | 98.7 | 50.1 | 50.8 | 40.1 | 63.2 | 62.6 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Амикацин | 58.0 | 68.3 | 93.5 | 81.3 | 97.6 | 62.5 | 66.7 | 50.1 | 29.8 | 55.3 |
| Ципрофлоксацин | 79.4 | 63.4 | 99.2 | 100 | 99.7 | 80.7 | 83.3 | 70.9 | 60.7 | 62.7 |
| Тигециклин (МПК >2мг/л) | НД | НД | 12.1 | 27.3 | 16.7 | - | - | - | - | - |
| Колистин (МПК >2 мг/л) | НД | НД | НД | 0 | 1.5 | НД | НД | НД | 0 | 0 |

*НД – нет данных*

За период 2003 - 2021 гг. в структуре возбудителей бактериемии, включая представителей порядка Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), зарегистрирована высокая доля изолятов с фенотипом множественной лекарственной устойчивости к клинически значимым классам антибактериальных препаратов, с прогрессирующим увеличением их распространённости (рис. 17) [30].

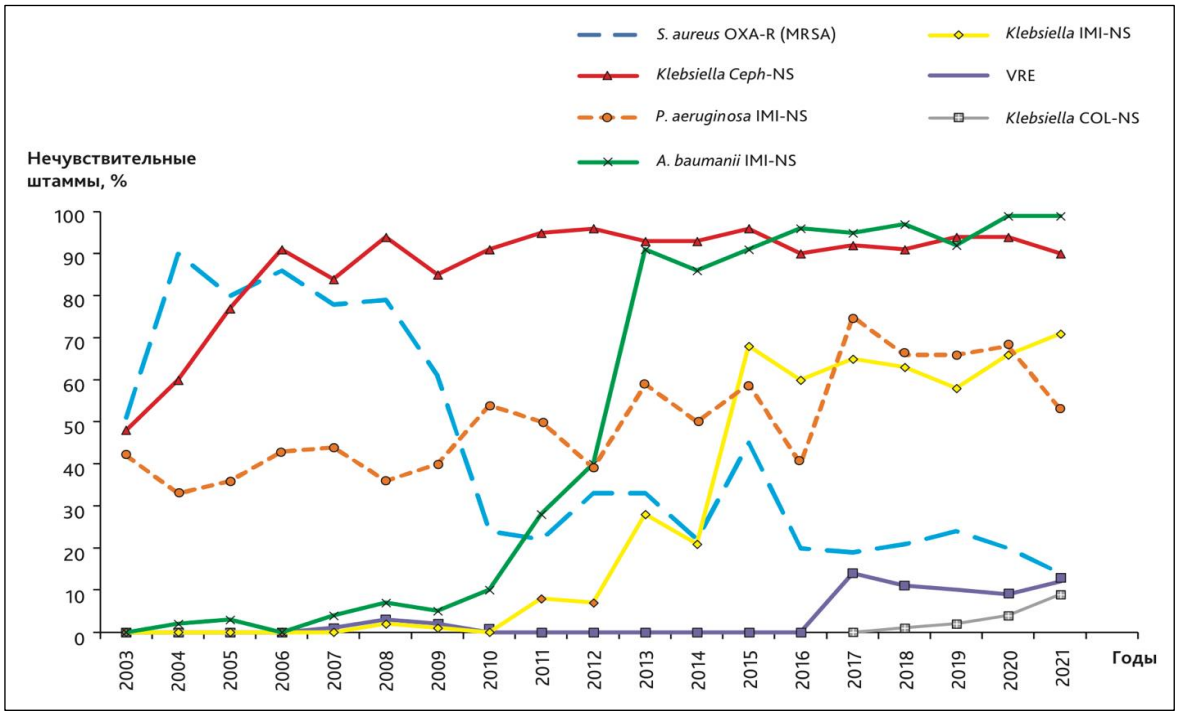



**Рисунок 17** – Изменение профиля антимикробной устойчивости клинически значимых возбудителей инфекций кровотока в ОРИТ за 2003–2021 гг.
*OXA-R – устойчивый к оксациллину; VRE – ванкомицинорезистентный Enterococcus faecium; Ceph-NS – нечувствительные к цефалоспоринам; IMI-NS – нечувствительный к имипенему; COL-NS – нечувствительный к колистину (МПК> 2 мг/л) [30]*

В последние годы исследования у части изолятов грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, n = 68; *Acinetobacter baumannii*, n = 18) выполнено тестирование на продукцию карбапенемаз. У *Klebsiella pneumoniae* в 65 из 68 случаев была обнаружена способность к продукции ферментов, а у *Acinetobacter baumannii* все изоляты оказались продуцентами карбапенемаз. Все исследуемые штаммы CP–*Klebsiella pneumoniae* (n = 65) оказались продуцентами сериновых карбапенемаз молекулярного класса A (KPC – 6,2%), класса D (OXA-48 – 73,8%) и металло-бета-лактамазы класса B (NDM – 1,5%). Среди сочетаний карбапенемаз отмечены NDM + OXA- 48 – 15,4% и KPC + OXA-48 – 3,1%. Все CP-*Acinetobacter baumannii* оказались продуцентами сериновых карбапенемаз класса D – OXA-40 (табл. 4)[30].

**Таблица 4** – Распределение минимальных подавляющих концентраций и характеристика резистентности к антибактериальным препаратам у изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* с карбапенемазами OXA и NDM [30]

| Тип карбапенемазы | Параметры | Антибиотики | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MEM | DOR | CTZ/AVI | AZT/AVI | GEN | AMK | TGC | COL |
| *Klebsiella pneumoniae* | | | | | | | | | |
| OXA - 48 (n = 48) | $МПК_{50}/МПК_{90}$ мг/л | 32/32 | 16/64 | 1/4 | 0,5/1 | 1/4 | 4/64 | 2/8 | 0,25/64 |
| | %R | 88,3 | 60,4 | 4,2 | 0 | 20,0 | 27,1 | 44,8 | 14,6 |
| NDM+OXA - 48 (n = 10) | $МПК_{50}/МПК_{90}$ мг/л | 16/32 | 16/64 | 16/16 | 0,125/1 | 32/64 | 64/64 | 1/8 | 1/64 |
| | %R | 80,0 | 90,0 | 90,0 | 10,0 | 80,0 | 100 | 30,0 | 50,0 |
| *Acinetobacter baumannii* | | | | | | | | | |
| OXA - 40 (n = 18) | $МПК_{50}/МПК_{90}$ мг/л | 32/>32 | 32/>32 | - | - | >64/>64 | >64/>64 | 0,12/8 | <0.12/1 |
| | %R | 94,4 | 94,4 | - | - | 94,4 | 83,3 | 16,7 | 0 |

*MEM – меропенем, DOR – дорипенем, CTZ/AVI – цефтазидим/авибактам, AZT/AVI – азтреонам/авибактам, GEN – гентамицин, AMK – амикацин, TGC – тигециклин, COL – колистин; %R - процент резистентных штаммов*

## 3.2. Сравнительный анализ и клиническое значение инфекций, вызванных штаммами CRE/CSE

### 3.2.1. Характеристика пациентов

На втором этапе нашей работы в ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование было включено 206 пациентов с подтвержденными инфекциями, вызванными энтеробактериями, которые в последующем были распределены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с подтвержденной CRE-инфекцией – 70,4% (n = 145) а вторую группу составили пациенты с CSE-инфекцией – 29,6% (n = 61). Все включенные в исследование пациенты были госпитализированы в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Практически все пациенты в исследуемых группах с инфекциями CRE 95,2% (n = 138) и CSE 73,8% (n = 45) были госпитализированы в ОРИТ. Остальные пациенты распределились между отделениями терапии и хирургии. Так, среди пациентов в группе с инфекциями CRE отсутствовали пациенты, госпитализированные в хирургические отделения, а в группе с инфекциями, вызванными штаммами CSE, таких было 13,1% (n = 8). Различия распределения пациентов во время госпитализации между отделениями достигли уровня статистической значимости ($p$ <0,0001). Характеристика пациентов в исследуемых группах на основе гендерных различий свидетельствует, что в группе CRE число пациентов мужского пола 66,9% (n = 97) оказалось в значительной степени больше, чем пациентов женского пола. В группе CSE гендерная структура характеризовалась сопоставимой представленностью мужчин и женщин; при этом мужчины составили 47,5 % (n = 29). Межгрупповые различия достигли статистической значимости ($p$ = 0,009).

Случаи внебольничной и нозокомиальной инфекции статистически значимо различались между группами ($p$ = 0,009). В группе CRE подавляющее большинство составляли пациенты с НИ (80% случаев), в группе CSE пациентов с НИ было 62% (табл. 5).

**Таблица 5** – Характеристика пациентов и исследуемых показателей у пациентов во всех группах

| Показатель | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *P* |
|---|---|---|---|
| Всего пациентов | 145 (70,4) | 61 (29,6) | |
| Мужчины | 97 (66,9) | 29 (47,5) | *0,009* |
| Происхождение инфекции | | | |
| Внебольничная инфекция | 28 (19,3) | 23 (37,7) | *0,009* |
| Нозокомиальная инфекция | 117 (80,7) | 38 (62,3) | |
| Отделение, где выявлена инфекция | | | |
| ОРИТ | 138 (95,2) | 45 (73,8) | *<0,0001* |
| Терапия | 7 (4,8) | 8 (13,1) | |
| Хирургия | 0 | 8 (13,1) | |
| Источники инфекции | | | |
| Ангиогенная | 10 (6,9) | 7 (11,5) | *0,004* |
| Инфекции мочевыводящих путей | 17 (11,7) | 15 (24,6) | |
| Инфекции нижних дыхательных путей | 70 (48,3) | 16 (26,2) | |
| Интраабдоминальные инфекции | 40 (27,6) | 21 (34,4) | |
| Инфекции кожи и мягких тканей | 1 (0,7) | 2 (3,3) | |
| Другие инфекции | 7 (4,8) | 0 | |

Наибольшее число случаев инфекций, вызванных штаммами CRE, отмечено у пациентов в ОРИТ, где этот показатель достиг уровня 95% (n = 138) от всего объема выборки, тогда как инфекций, обусловленных CSE, в ОРИТ было выявлено чуть более 70% (n = 45) от общего числа пациентов этой группы.

Распределение инфекций в зависимости от локуса статистически значимо различалось между группами *(p* = 0,004). В группе инфекций CRE большая часть инфекций была представлена ИНДП, которые составили почти половину всех случаев в этой группе. Вторыми по частоте выявленных инфекций у пациентов в этой группе стали ИАИ. У пациентов в группе CSE наиболее частым источником инфекций были ИАИ 34,4% (n = 21), за которыми следовали ИНДП и ИМВП. Сходной чертой обеих групп является то, что ИМВП, ИНДП и ИАИ покрывают почти 90% случаев, тогда как остальные источники инфекции занимают около 10% (рис. 18).

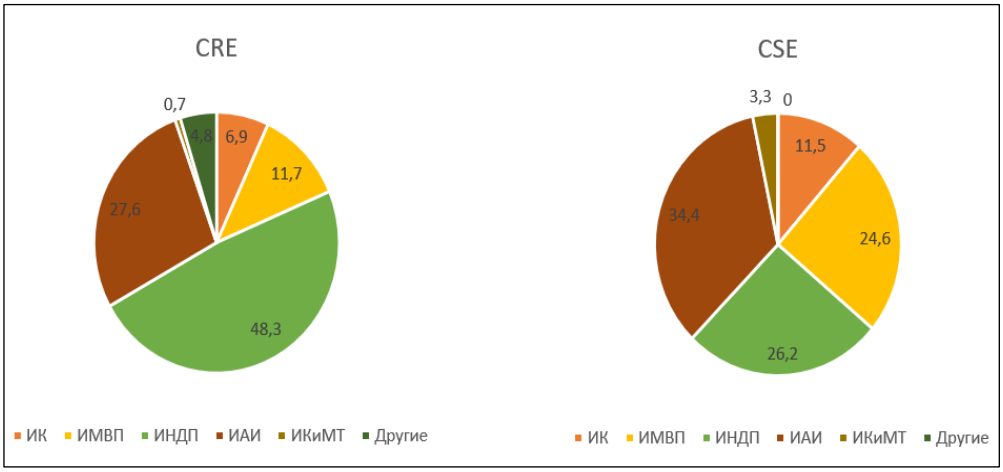



**Рисунок 18** – Структура инфекционных локусов в группах пациентов с CRE и CSE.

Диапазон возрастного показателя у пациентов в группах CRE и CSE оказался практически одинаковым, тогда как медиана возраста пациентов в группе CRE была ниже, чем в группе CSE. Медианы возраста женщин в обеих группах были практически одинаковыми (рис. 19). Все различия медиан и распределений возрастного показателя между группами оказались статистически незначимы.

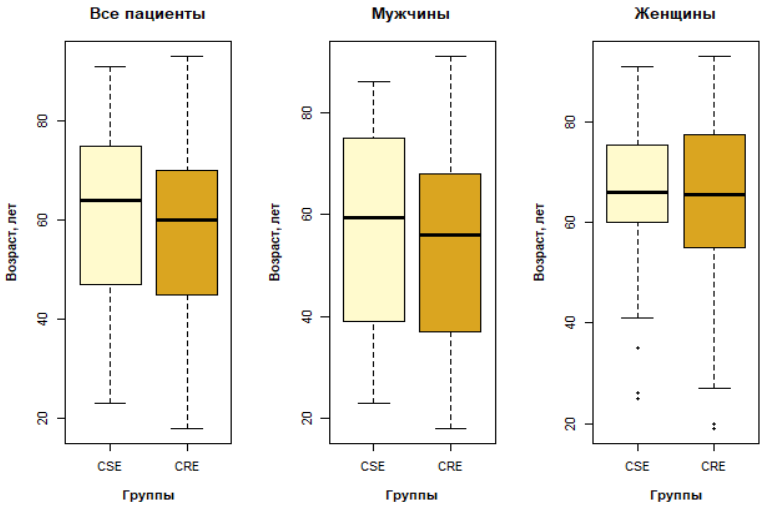



**Рисунок 19** – Распределение возрастных показателей пациентов в группах CRE и CSE

В группе пациентов с инфекциями CRE медиана продолжительности пребывания в ОРИТ до выявления инфекции составила 6 дней, а в группе CSE – 3 дня. Различие медиан и распределение этого показателя между группами достигли статистической значимости ($p$ <0,0001).

В группе CSE 75% пациентов находились в ОРИТ менее 6 суток до выявления инфекции, тогда как в группе CRE таких случаев было только 50%. В этой же группе 50% пациентов находились на лечении в ОРИТ дольше 6 суток. Длительность госпитализации до выявления инфекции (только для пациентов с НИ) не имела статистически значимого различия между группами *(p* = 0,912). Межквартильный размах, а также медианы этого показателя почти совпадают в обеих группах, тем не менее, максимальное значение существенно различается: в группе CSE оно составляет 49 суток, тогда как в группе CRE – 88 суток. Длительность пребывания в ОРИТ при развитии инфекций имела статистически значимое различие между группами по медиане и распределению частоты *(p* = 0,005). Пациенты в группе подтвержденными CSE-инфекциями провели в ОРИТ существенно меньше времени по сравнению с пациентами группы CRE. Медиана продолжительности госпитализации пациентов с CSE-инфекциями в ОРИТ составляет 3 суток против 5 суток у пациентов группы CRE. Различия в длительности госпитализации в ОРИТ при развитии бактериемии и общая продолжительность госпитализации у пациентов в сравниваемых группах были статистически незначимы как по медианам, так и по распределениям частот (табл. 6).

**Таблица 6** – Сравнение показателей длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре между пациентами групп CRE и CSE

| Показатель | Группа | N | Me | Q1 | Q3 | Min | Max | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Длительность в ОРИТ до выявления инфекции* | CRE | 145 | 6,0 | 4,0 | 10,0 | 0,0 | 60,0 | *<0,0001* |
| | CSE | 61 | 3,0 | 1,0 | 6,0 | 0,0 | 30,0 | |
| Длительность в стационаре до выявления инфекции** | CRE | 117 | 8,0 | 5,0 | 12,0 | 0,0 | 88,0 | *0,912* |
| | CSE | 38 | 7,0 | 4,0 | 14,0 | 1,0 | 49,0 | |
| Длительность в ОРИТ после выявления инфекции | CRE | 145 | 5,0 | 1,0 | 11,0 | 0,0 | 55,0 | *0,005* |
| | CSE | 61 | 3,0 | 0,0 | 5,0 | 0,0 | 34,0 | |
| Длительность в стационаре после выявления инфекции | CRE | 144 | 6,0 | 2,0 | 18,0 | 0,0 | 90,0 | *0,845* |
| | CSE | 61 | 6,0 | 2,0 | 17,0 | 0,0 | 192,0 | |
| Длительность госпитализации | CRE | 145 | 16,0 | 10,0 | 30,0 | 1,0 | 113,0 | *0,845* |
| | CSE | 61 | 15,0 | 6,0 | 31,0 | 3,0 | 193,0 | |

*Примечание: * - Длительность пребывания в ОРИТ до выявления инфекции.*
*** - Срок от момента госпитализации до первого выявления бактериемии (в случае НИ).*

Проведённый анализ продемонстрировал наличие статистически значимой ассоциации между возрастом пациентов и частотой нозокомиальных либо внебольничных инфекций в группах CRE и CSE-инфекций.

Исследование зависимости между полом и происхождением инфекции было выполнено в каждой из групп по отдельности. Отмечалась тесная связь происхождения инфекций CRE с полом пациентов. Таким образом, было выявлено, что риск НИ у мужчин данной группы почти в 3 раза выше относительно женщин. Этот эффект оказался статистически значимым на исследуемой выборке *(p* = 0,012). В группе CSE пол и происхождение инфекции не имели статистически значимой связи *(p* = 0,308) (табл. 7).

**Таблица 7** – Риск развития ВБИ в зависимости от пола у пациентов в группах с CRE и CSE инфекциями

| Риск нозокоминальной инфекции в зависимости от пола в группе CRE. | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Пол | Нозоком. инфекция | Внебольнич. инфекция | ОШ [95%ДИ] | *P* |
| Мужчины, n (%) | 84 (86,6) | 13 (13,4) | 2,93 [1,26; 6,84] | *0,012* |
| Женщины, n (%) | 33 (68,8) | 15 (31,2) | | |
| Риск нозокоминальной инфекции в зависимости от пола в группе CSE. | | | | |
| Мужчины, n (%) | 20 (69,0) | 9 (31,0) | 1,73 [0,60; 4,94] | *0,308* |
| Женщины, n (%) | 18 (56,2) | 14 (43,8) | | |

### 3.2.2. Сопоставление структуры коморбидной патологии у пациентов ОРИТ с CRE- и CSE-инфекциями

Анализ сопутствующих заболеваний в исследуемых группах показал, что статистически значимые различия выявлены только в отношении онкологической патологии (*p* = 0,007). Среди пациентов с CSE-инфекциями злокачественные новообразования диагностированы в 23 % случаев (n = 14), что в 2,5 раза превышало аналогичный показатель в группе CRE (9 %, n = 13).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, стоит отметить тенденцию к различию в распространенности и других заболеваний. Хроническая болезнь почек (ХБП) встречалась в 2 раза чаще у пациентов с CSE - 14,8% (n = 9) по сравнению с группой CRE - 7,6% (n = 11). Алкогольная зависимость регистрировалась в 2 раза чаще у пациентов с инфекциями CRE - 17,2% (n = 25) по сравнению с группой CSE - 8% (n = 6).

Частота остальных сопутствующих заболеваний, включая цирроз печени, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), наркоманию, ожирение и бактериемию, вызванную грамположительными бактериями, не имела значимых различий между группами (табл.8).

**Таблица 8** – Сопутствующие заболевания у пациентов в группах CRE и CSE.

| Показатель | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *P* |
|---|---|---|---|
| Всего пациентов с сопутствующими заболеваниями | 134 (92,4) | 58 (95,1) | *0,481* |
| Онкология | 13 (9,0) | 14 (23,0) | *0,007* |
| Цирроз | 10 (6,9) | 4 (6,6) | *0,938* |
| Хроническая болезнь почек | 11 (7,6) | 9 (14,8) | *0,111* |
| Сахарный диабет 2 типа | 20 (13,8) | 10 (16,4) | *0,628* |
| ВИЧ - инфекция | 3 (1,7) | 0 | *0,303* |
| Гепатит С | 6 (4,1) | 1 (1,6) | *0,361* |
| Хроническая алкогольная интоксикация | 25 (17,2) | 6 (9,8) | *0,173* |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 34 (23,4) | 12 (19,7) | *0,559* |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 46 (31,7) | 21 (34,4) | *0,705* |
| Хроническая сердечная недостаточность | 49 (33,8) | 21 (34,4) | *0,750* |
| Наркомания | 6 (4,1) | 3 (4,9) | *0,796* |
| Тяжелая сочетанная травма | 26 (17,9) | 8 (13,1) | *0,395* |
| Ожирение | 9 (6,2) | 4 (6,6) | *0,914* |
| Грамположительная бактериемия | 3 (2,1) | 1 (1,6) | *0,812* |
| Острая кровопотеря или тяжелая анемия | 4 (2,8) | 3 (4,9) | *0,448* |
| Другие заболевания | 23 (15,9) | 16 (26,2) | *0,084* |

Анализ показал, что распределение числа сочетанных патологий между пациентами групп CRE и CSE не имело статистически значимых различий. Наиболее частой комбинацией было наличие двух сопутствующих патологий: в группе CRE – 32,4% (n = 47) и в группе CSE – 29,5% (n = 18). С одинаковой частотой в обеих группах встречались пациенты, имеющие одно сопутствующее заболевание: CRE – 31,7% (n = 46), CSE – 27,9% (n = 17). Частота пациентов без сопутствующих заболеваний, а также с 4-5 сочетанными патологиями практически не различалась между группами (различие менее 10%, $p$ = 0,812) (рис. 20).

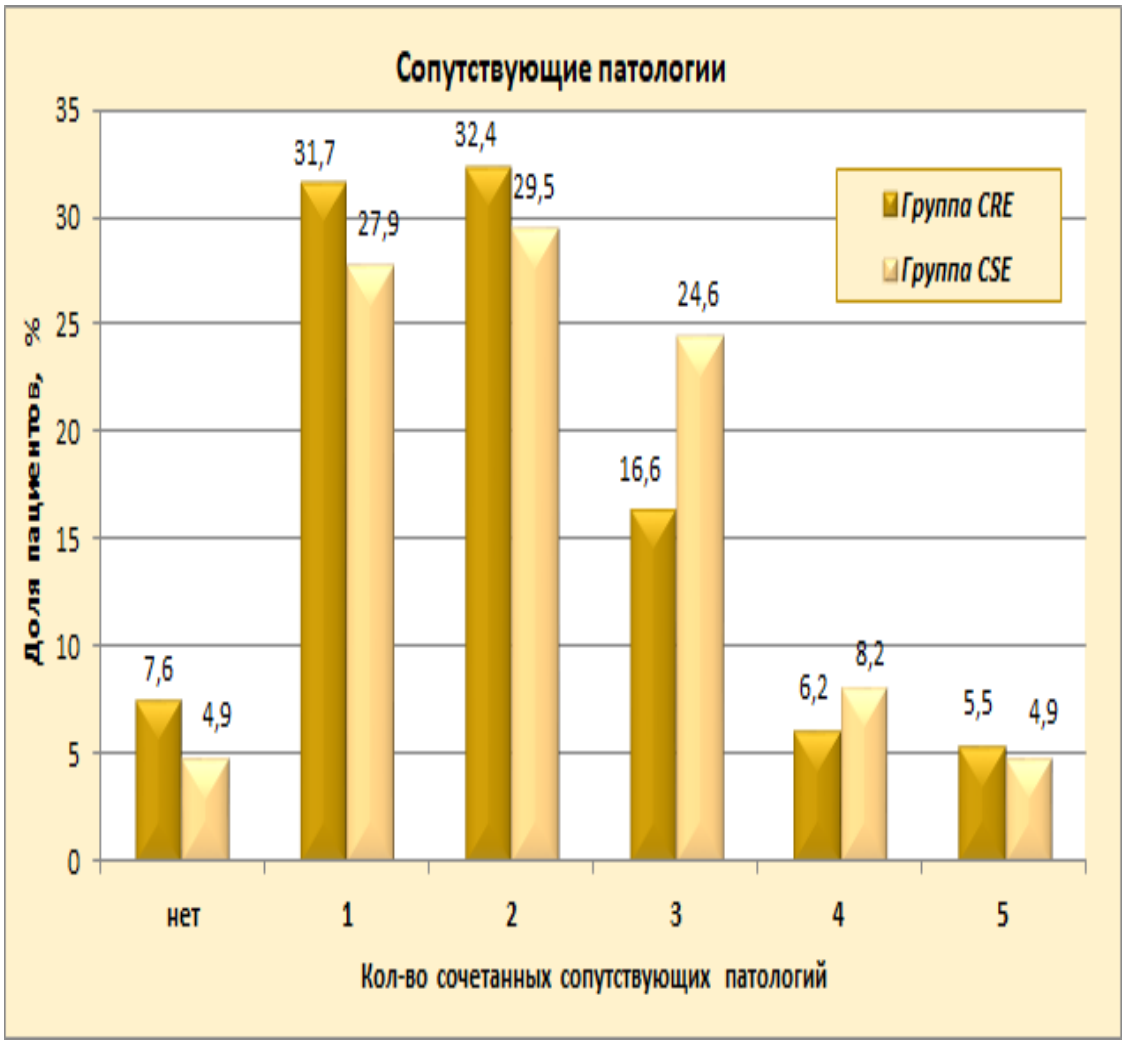



**Рисунок 20** – Частота сочетанных патологий у больных в группах CRE и CSE

Для углублённой оценки структуры коморбидной патологии пациенты были стратифицированы на две подгруппы:

1. Внебольничная инфекция (ВИ).
2. Нозокомиальная инфекция (НИ).

В группе CRE при сопоставлении частоты сопутствующих заболеваний между пациентами с НИ и ВИ установлены два статистически значимых различия:

– Сахарный диабет 2 типа регистрировался у пациентов с ВИ в 28,6 % случаев (n = 8), что в 3 раза превышало показатель в подгруппе НИ - 10,3% (n = 12), ($p$ = 0,012).

– Тяжелая сочетанная травма встречалась в 5 раз чаще у пациентов с НИ – 21,4% (n = 25) по сравнению с ВИ – 3,6% (n = 1), ($p$ = 0,028).

Несмотря на отсутствие статистической значимости, стоит отметить, что онкологические заболевания и ожирение встречались в 2 раза чаще у пациентов с ВИ, чем у пациентов с НИ. ОНМК, напротив, чаще встречались у пациентов с НИ ($p$ = 0,082). Среди пациентов с ВИ не было зарегистрировано ни одного случая наркомании или острой кровопотери с тяжелой анемией, тогда как у пациентов с НИ эти патологии встречались в 5,1% и 3,4% случаев соответственно. В группе пациентов с инфекцией CRE распределение сочетанных патологий статистически значимо различалось между пациентами с НИ и ВИ ($p$ <0,002). Наиболее частым вариантом у пациентов с ВИ было одно сопутствующее заболевание – в 39,3% случаев (n = 11), тогда как у пациентов с НИ наиболее часто встречалась комбинация из двух патологий – в 35,9% случаев (n = 42) (табл. 9).

**Таблица 9** – Сопутствующие заболевания у пациентов с НИ (n = 117) и ВИ в группе CRE (n = 28)

| Показатель | НИ, n (%) | ВИ, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Всего пациентов с коморбидностью | 109 (93,2) | 25 (89,3) | *0,485* |
| Онкология | 9 (7,7) | 4 (14,3) | *0,274* |
| Цирроз | 8 (6,8) | 2 (7,1) | *0,955* |
| Хроническая болезнь почек | 9 (7,7) | 2 (7,1) | *0,915* |
| Сахарный диабет | 12 (10,3) | 8 (28,6) | *0,012* |
| ВИЧ | 2 (1,7) | 1 (3,6) | *0,527* |
| Гепатит С | 5 (4,3) | 1 (3,6) | *0,868* |
| Алкогольная интоксикация | 20 (17,1) | 5 (17,9) | *0,920* |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 27 (23,1) | 7 (25,0) | *0,832* |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 41 (35,0) | 5 (17,9) | *0,082* |
| Хроническая сердечная недостаточность | 37 (31,6) | 12 (42,9) | *0,258* |
| Наркомания | 6 (5,1) | 0 | *0,224* |
| Тяжелая сочетанная травма | 25 (21,4) | 1 (3,6) | *0,028* |
| Ожирение | 6 (5,1) | 3 (10,7) | *0,271* |
| Грамположительная бактериемия | 2 (1,7) | 1 (3,6) | *0,527* |
| Острая кровопотеря или тяжелая анемия | 4 (3,4) | 0 | *0,324* |
| Другие | 17 (14,5) | 6 (21,4) | *0,371* |

Аналогичный анализ пациентов группы CSE показал, что статистически значимые различия были выявлены для следующих заболеваний:

− ХБП встречалась в 10 раз чаще у пациентов с ВИ – 34,8% (n = 8) по сравнению с пациентами с НИ – 2,6% (n = 1), *(p* = 0,0007).

− Тяжелая сочетанная травма отсутствовала у пациентов с ВИ, но составляла 21,1% (n = 8) у пациентов с НИ *(p* = 0,019).

Среди сопутствующей патологии, не продемонстрировавшей статистически значимых различий, однако характеризовавшейся выраженными межгрупповыми колебаниями, отмечены следующие состояния:

- Онкологические заболевания регистрировались у пациентов с ВИ в 30,4 % случаев (n = 7) против 18,4 % (n = 7) при НИ.

- Цирроз печени диагностирован у 13 % пациентов с ВИ (n = 3) и у 2,6 % при НИ (n = 1).
- Алкогольная зависимость чаще выявлялась при НИ — 13,2 % (n = 5), тогда как при ВИ отмечен один случай (4,3 %, n = 1).
- Острые нарушения мозгового кровообращения регистрировались преимущественно у пациентов с НИ - 39,5 % (n = 15), по сравнению с 26,1 % (n = 6) при ВИ.

Среди пациентов с ВИ не было выявлено ни одного случая ВИЧ, гепатита С, тяжелой сочетанной травмы, ожирения и бактериемии, вызванной грамположительными бактериями (табл. 10).

**Таблица 10** – Сопутствующие заболевания у пациентов с НИ (n = 38) и ВИ (n = 23) в группе CSE

| Показатель | НИ, n (%) | ВИ, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Всего пациентов с коморбидностью | 36 (94,7) | 22 (95,7) | *0,862* |
| Онкология | 7 (18,4) | 7 (30,4) | *0,284* |
| Цирроз | 1 (2,6) | 3 (13,0) | *0,114* |
| Хроническая болезнь почек | 1 (2,6) | 8 (34,8) | *0,0007* |
| Сахарный диабет | 7 (18,0) | 3 (13,0) | *0,584* |
| ВИЧ | 0 | 0 | |
| Гепатит С | 1 (2,6) | 0 | *0,439* |
| Алкогольная интоксикация | 5 (13,2) | 1 (4,3) | *0,262* |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 7 (18,4) | 5 (21,7) | *0,755* |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 15 (39,5) | 6 (26,1) | *0,290* |
| Хроническая сердечная недостаточность | 14 (36,8) | 7 (30,4) | *0,613* |
| Наркомания | 2 (5,3) | 1 (4,3) | *0,862* |
| Тяжелая сочетанная травма | 8 (21,1) | 0 | *0,019* |
| Ожирение | 4 (10,5) | 0 | *0,111* |
| Грамположительная бактериемия | 1 (2,6) | 0 | *0,439* |
| Острая кровопотеря или тяжелая анемия | 2 (5,3) | 1 (4,3) | *0,862* |
| Другие | 8 (21,1) | 8 (34,8) | *0,243* |

Распределение показателей встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с НИ и ВИ в группе CSE не выявило статистически значимых различий *(p* = 0,286). При этом картина оказалась схожей с группой CRE, где большинство пациентов с ВИ имели только одно сопутствующее заболевание – 39,1% (n = 9), а пациенты с НИ наиболее часто имели сочетание двух 2 сопутствующих заболеваний – 39,5% (n = 15) (табл.11).

**Таблица 11** – Частота сочетанных сопутствующих патологий среди пациентов с ВИ и НИ в группах CSE и CRE

| Кол-во сочетанных сопутствующих патологий | НИ, n (%) | ВИ, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Пациенты группы CSE | | | |
| нет | 2 (5,3) | 1 (4,3) | *0,286* |
| 1 | 8 (21,1) | 9 (39,1) | |
| 2 | 15 (39,5) | 3 (13,0) | |
| 3 | 9 (23,7) | 6 (26,1) | |
| 4 | 2 (5,3) | 3 (13,0) | |
| 5 | 2 (5,3) | 1 (4,3) | |
| Пациенты группы CRE | | | |
| Нет | 8 (6,8) | 3 (10,7) | *<0,002* |
| 1 | 35 (29,9) | 11 (39,3) | |
| 2 | 42 (35,9) | 5 (17,9) | |
| 3 | 23 (19,7) | 1 (3,6) | |
| 4 | 3 (2,6) | 6 (21,4) | |
| 5 | 6 (5,1) | 2 (7,1) | |

### 3.2.3. Сравнительный анализ тяжести состояния у пациентов в группах CRE- и CSE-инфекций в ОРИТ

Сравнение тяжести состояния пациентов в двух исследуемых группах показало сопоставимую распространённость сепсиса и септического шока, при отсутствии статистически значимых различий между группами CRE и CSE (*p* = 0,433) (рис. 21).

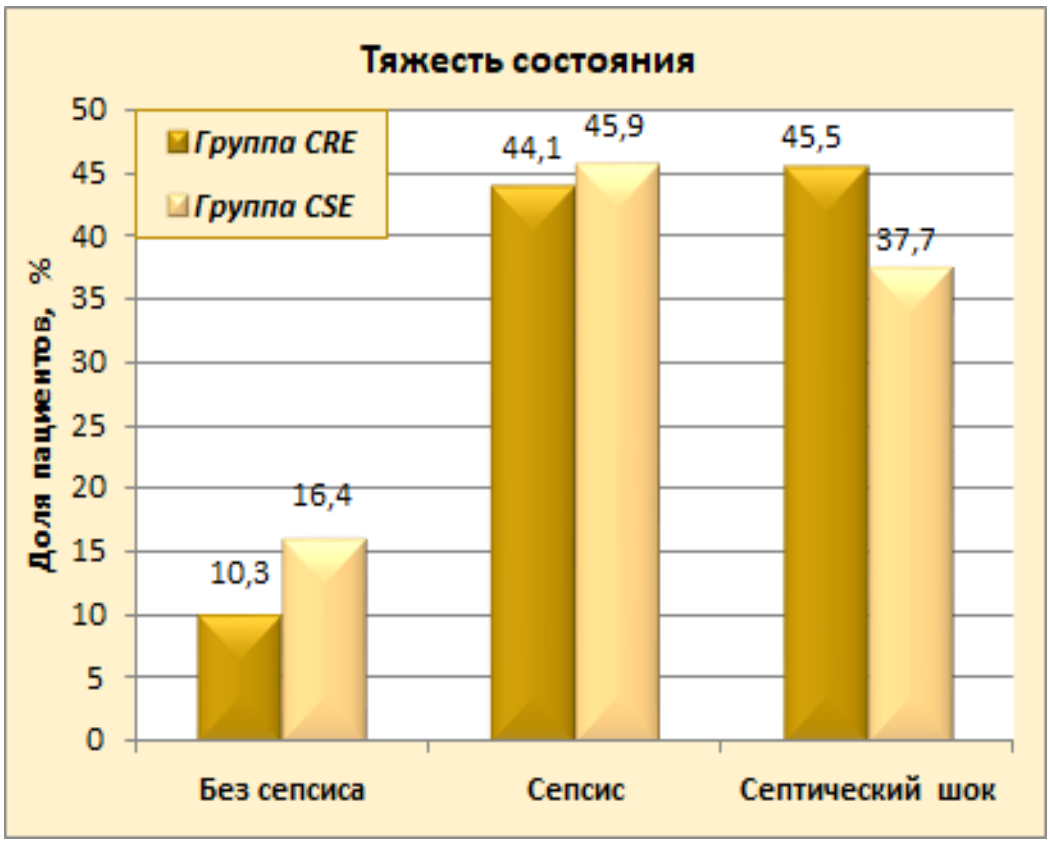



**Рисунок 21** – Распределение тяжести состояния у пациентов в группах CRE и CSE

Оценка тяжести состояния с применением интегральных шкал показала достоверные межгрупповые различия между пациентами с CRE- и CSE-инфекциями по шкале Pitt Bacteremia Score (PBS) ($p$ <0,0001) и SOFA ($p$ = 0,019), что отражало более тяжёлое клиническое состояние в группе CRE.

При анализе показателей APACHE II выявлена тенденция к различиям, не достигшая уровня статистической значимости ($p$ = 0,057). Средние значения PBS в группе CRE превышали соответствующие показатели при CSE-инфекциях. Аналогичная направленность различий отмечена при оценке по SOFA и APACHE II, где балльные значения также были выше у пациентов с CRE.

Сопоставление лабораторных показателей у пациентов с CRE- и CSE-инфекциями не выявило статистически значимых различий по всем анализируемым параметрам (табл.12).

**Таблица 12** – Оценка выраженности полиорганной дисфункции, сопутствующей патологии и лабораторных показателей у пациентов с инфекциями, вызванными CRE и CSE

| Показатель | Группа | n | Me | Q1 | Q3 | Min | Max | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Оценочные шкалы | | | | | | | | |
| Индекс коморбидности Чарльсона | CRE | 145 | 4,0 | 2,0 | 6,0 | 0,0 | 11,0 | *0,196* |
| | CSE | 62 | 5,0 | 3,0 | 7,0 | 0,0 | 11,0 | |
| Pitt Bacteremia Score | CRE | 145 | 5,0 | 2,0 | 6,0 | 0,0 | 11,0 | *<0,0001* |
| | CSE | 62 | 3,0 | 1,0 | 5,0 | 0,0 | 8,0 | |
| SOFA | CRE | 145 | 8,0 | 4,0 | 9,0 | 0,0 | 15,0 | *0,019* |
| | CSE | 62 | 5,0 | 3,0 | 9,0 | 0,0 | 20,0 | |
| qSOFA | CRE | 145 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 3,0 | *0,112* |
| | CSE | 62 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 12,0 | |
| APACHE II | CRE | 145 | 16,0 | 11,0 | 21,0 | 0,0 | 36,0 | *0,057* |
| | CSE | 62 | 14,0 | 9,0 | 18,0 | 0,0 | 34,0 | |
| Лабораторные показатели | | | | | | | | |
| Прокальцитонин, нг/мл | CRE | 103 | 7,26 | 1,33 | 21,41 | 0,09 | 146,00 | *0,895* |
| | CSE | 33 | 10,00 | 2,63 | 10,31 | 0,30 | 142,73 | |
| СРБ, мг/л | CRE | 125 | 214,0 | 125,5 | 313,5 | 19,1 | 612,2 | *0,625* |
| | CSE | 50 | 200,5 | 96,0 | 345,7 | 24,9 | 645,2 | |
| Лейкоциты, $x10^9$/л | CRE | 145 | 12,8 | 0,6 | 88,5 | 8,7 | 17,9 | *0,140* |
| | CSE | 62 | 14,1 | 0,3 | 52,8 | 10,2 | 21,2 | |
| Тромбоциты, $x10^9$/л | CRE | 145 | 147,0 | 5,0 | 601,0 | 96,0 | 242,0 | *0,145* |
| | CSE | 62 | 187,0 | 2,0 | 764,0 | 106,0 | 274,0 | |

Анализ распространенности органных дисфункций показал, что ОДН встречалась значительно чаще у пациентов с инфекциями CRE, чем у пациентов с инфекциями CSE *($p = 0,034$)*. Кроме того, различие в частоте угнетения сознания у пациентов в сравниваемых группах также было близко к порогу статистической значимости *($p = 0,067$)*. Однако дисфункции других органов, включая сердечно-сосудистую, почечную и печеночную недостаточность, встречались с одинаковой частотой в обеих группах. (табл.13).

**Таблица 13** – Вовлеченность органных дисфункций у пациентов в группах CRE и CSE

| Органные дисфункции | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Дыхательная недостаточность | 123 (84,8) | 44 (72,1) | *0,034* |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 90 (62,1) | 36 (59,0) | *0,677* |
| Почечная недостаточность | 65 (44,8) | 33 (54,1) | *0,224* |
| Печеночная недостаточность | 94 (64,8) | 44 (72,1) | *0,310* |
| Угнетение сознания | 98 (67,6) | 33 (54,1) | *0,067* |
| Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | 72 (49,7) | 26 (42,6) | *0,353* |

Сопоставление числа сочетанных органных дисфункций не выявило достоверных межгрупповых различий. Вместе с тем при графической оценке распределения показателей прослеживались определённые тенденции:

− Встречаемость комбинации 3 и менее органных дисфункций была выше в группе CSE.

− Распространенность 4 и более органных дисфункций была выше в группе CRE (табл.14).

**Таблица 14** – Структура сочетанных органных дисфункций у пациентов с CRE- и CSE-инфекциями.

| Число органных дисфункций | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *P* |
|---|---|---|---|
| нет | 9 (6,2) | 2 (3,3) | *0,220* |
| 1 | 6 (4,1) | 7 (11,5) | |
| 2 | 20 (13,8) | 11 (18,0) | |
| 3 | 19 (13,1) | 10 (16,4) | |
| 4 | 36 (24,8) | 10 (16,4) | |
| 5 | 35 (24,1) | 10 (16,4) | |
| 6 | 20 (13,8) | 11 (18,0) | |

Для сравнительной оценки совокупное количество органов с дисфункцией было переведено в бинарную категорию (≤4 и >4) и проанализировано методом кросс-табуляции. В когорте CSE частота пациентов с ≤ 4 органными дисфункциями соответствовала 50%, тогда как при CRE аналогичный показатель составил около одной трети. В двух третях случаев регистрировалось более четырёх дисфункций (табл.15).

**Таблица 15** – Количество сочетанных органных дисфункций в группах CRE и CSE, n (%)

| Число органных дисфункций | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| <4 | 54 (37,2) | 30 (49,2) | *0,155* |
| >=4 | 91(62,8) | 31 (50,8) | |

В исследуемых группах было зафиксировано 12 различных комбинаций органных дисфункций (табл. 16). Одновременное сочетание острого почечного повреждения и печеночной недостаточности без других дисфункций значительно чаще встречалось у пациентов с инфекциями CSE. В то же время дыхательная недостаточность в сочетании с угнетением сознания встречалась исключительно в группе CRE. В группе CSE не было ни одного случая сочетания дыхательной недостаточности, ОПП, печеночной недостаточности, угнетения сознания и синдрома ДВС, в то время как в группе CRE таких пациентов было 6. Количество пациентов с сочетанием дыхательной недостаточности, острой сердечно-сосудистой недостаточности и угнетения сознания также оказалось выше в группе CRE (7 случаев против 1 в группе CSE).

**Таблица 16** – Варианты сочетания органных дисфункций в группах CRE и CSE, n (%)

| Органные дисфункции | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| нет | 9 (6,2) | 2 (3,2) | *0,382* |
| Печеночная недостаточность | 2 (1,4) | 3 (4,8) | *0,147* |
| Острое повреждение почек + Печеночная недостаточность | 1 (0,7) | 4 (6,5) | *0,014* |
| Дыхательная недостаточность + Угнетение сознания | 9 (6,2) | 0 | *0,047* |
| Дыхательная недостаточность + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания | 3 (2,1) | 3 (4,8) | *0,341* |
| Дыхательная недостаточность + Острое повреждение почек + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания | 5 (3,4) | 0 | *0,146* |
| Дыхательная недостаточность + Острое повреждение почек + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания + Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | 6 (4,1) | 0 | *0,109* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Угнетение сознания | 7 (4,8) | 1 (1,6) | *0,277* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания | 9 (6,2) | 4 (6,5) | *0,936* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания + Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | 14 (9,7) | 3 (4,8) | *0,244* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Острое повреждение почек + Угнетение сознания | 7 (4,8) | 1 (1,6) | *0,277* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Острое повреждение почек + Печеночная недостаточность + Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | 7 (4,8) | 3 (4,8) | *1,000* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Острое повреждение почек + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания | 6 (4,1) | 3 (4,8) | *0,822* |
| Дыхательная недостаточность + Острая сердечно-сосудистая недостаточность + Острое повреждение почек + Печеночная недостаточность + Угнетение сознания + Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | 20 (13,8) | 11 (17,7) | *0,475* |

Сопоставление степени тяжести состояния у пациентов с нозокомиальными и внебольничными инфекциями позволило установить следующие особенности.

− В группе CSE различий в частоте сепсиса и септического шока (СШ) между НИ и ВИ не получено.

− В группе CRE отмечена тенденция к более высокой распространённости сепсиса и СШ при внебольничных инфекциях.

− Среди пациентов с CRE и внебольничными инфекциями лишь один случай протекал без признаков сепсиса или СШ, тогда как при нозокомиальном происхождении инфекции таких наблюдений было 14.

− В группе CSE частота пациентов без признаков сепсиса существенно не различалась в зависимости от происхождения инфекции (табл.17).

**Таблица 17** – Тяжесть состояния пациентов с НИ и ВИ в группах CRE и CSE

| Состояние пациента | CRE | | CSE | | *p (CRE/CSE) для НИ* | *p (CRE/CSE) для ВИ* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | НИ, n = 117 | ВИ, n = 28 | НИ, n = 38 | ВИ, n = 23 | | |
| Без сепсиса | 14 (12,0) | 1 (3,6) | 6 (15,8) | 4 (17,4) | *0,819* | *0,144* |
| Сепсис | 53 (45,3) | 11 (39,3) | 17 (44,7) | 11 (47,8) | | |
| Септический шок | 50 (42,7) | 16 (57,1) | 15 (39,5) | 8 (34,8) | | |
| *p* (НИ/ВИ) | *0,285* | | *0,940* | | | |

В группе CRE значимые различия между пациентами с НИ и ВИ наблюдались по частоте острой сердечно-сосудистой недостаточности *(p = 0,045)* и почечной недостаточности *(p* = 0,006), которые чаще встречались у пациентов с ВИ. В группе CSE статистически значимыми различиями оказались только показатели почечной недостаточности *(p* = 0,045), которая также чаще встречалась у пациентов с ВИ (табл.18).

**Таблица 18** – Вовлеченность органных дисфункций у пациентов с НИ и ВИ в группах CRE и CSE

| Органные дисфункции | CRE | | | CSE | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | НИ, n = 117 | ВИ, n = 28 | *p* (НИ/ВИ) | НИ, n = 38 | ВИ, n = 23 | *p* (НИ/ВИ) |
| Дыхательная | 97 (82,9) | 26 (92,9) | *0,187* | 30 (78,9) | 14 (60,9) | *0,132* |
| Острая | 68 (58,1) | 22 (78,6) | *0,045* | 22 (57,9) | 14 (60,9) | *0,139* |
| Почечная | 46 (39,3) | 19 (67,9) | *0,006* | 16 (42,1) | 17 (73,9) | *0,017* |
| Печеночная | 74 (63,2) | 20 (71,4) | *0,416* | 26 (68,4) | 18 (78,3) | *0,407* |
| Угнетение | 80 (68,4) | 18 (64,3) | *0,678* | 22 (57,9) | 11 (47,8) | *0,447* |
| Диссеминир | 55 (47,0) | 17 (60,7) | *0,194* | 16 (42,1) | 9 (39,1) | *0,819* |

Среди пациентов с НИ различия в частоте органных дисфункций между группами CRE и CSE не достигли статистически значимых различий. Однако у пациентов с ВИ достоверно чаще встречалась дыхательная недостаточность в группе CRE *(p* = 0,006). Обращает внимание также более высокая частота ОССН, угнетения сознания и ДВС-синдрома в группе CRE у пациентов с ВИ (табл.19).

**Таблица 19** – Вовлеченность органных дисфункций. Статистическая значимость между группами CRE/CSE для популяций пациентов с НИ и ВИ по-отдельности

| Органные дисфункции | *p (CRE/CSE)* для пациентов с НИ | *p (CRE/CSE)* для пациентов с ВИ |
|---|---|---|
| Дыхательная недостаточность | *0,579* | *0,006* |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность | *0,983* | *0,172* |
| Почечная недостаточность | *0,760* | *0,643* |
| Печеночная недостаточность | *0,562* | *0,578* |
| Угнетение уровня сознания | *0,237* | *0,241* |
| Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | *0,600* | *0,128* |

Включение индекса коморбидности Чарльсона в анализ позволило учесть влияние хронических заболеваний на общее состояние пациентов. Хотя данный показатель не отражает остроту состояния, его значения были выше у пациентов с ВИ в обеих группах, однако статистически значимых различий не было

выявлено. Значения *p* были близки к порогу значимости. Показатели PBS и qSOFA не различались между НИ и ВИ в обеих группах. Оценка органной дисфункции по шкале SOFA статистически значимо различалась между НИ и ВИ только в группе CRE *(p* = 0,033), а APACHE II был выше у пациентов с ВИ в обеих группах, причем различие достигло значимости только в группе CRE *(p* = 0,014) (табл. 20).

**Таблица 20** – Оценка тяжести состояния пациентов с НИ и ВИ в группах CRE и CSE

| Показатель | Группа | Инф. | n | Me | Q1 | Q3 | Min | Max | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Индекс коморбидности Чарльсона | *CRE* | *Ноз* | 117 | 4,0 | 2,0 | 6,0 | 0,0 | 96,0 | *0,070* |
| | | *Внеб* | 28 | 5,0 | 2,5 | 6,5 | 0,0 | 11,0 | |
| | *CSE* | *Ноз* | 38 | 4,5 | 1,0 | 5,0 | 0,0 | 10,0 | *0,055* |
| | | *Внеб* | 23 | 5,0 | 3,0 | 7,0 | 0,0 | 11,0 | |
| PBS | *CRE* | *Ноз* | 117 | 5,0 | 2,0 | 6,0 | 0,0 | 11,0 | *0,873* |
| | | *Внеб* | 28 | 4,5 | 2,5 | 6,0 | 0,0 | 8,0 | |
| | *CSE* | *Ноз* | 38 | 3,0 | 1,0 | 5,0 | 0,0 | 7,0 | *0,772* |
| | | *Внеб* | 23 | 3,0 | 0,0 | 5,0 | 0,0 | 8,0 | |
| SOFA | *CRE* | *Ноз* | 117 | 7,0 | 4,0 | 9,0 | 0,0 | 15,0 | *0,033* |
| | | *Внеб* | 28 | 8,0 | 6,5 | 10,0 | 1,0 | 13,0 | |
| | *CSE* | *Ноз* | 38 | 5,0 | 2,0 | 9,0 | 0,0 | 20,0 | *0,439* |
| | | *Внеб* | 23 | 6,0 | 3,0 | 9,0 | 0,0 | 14,0 | |
| qSOFA | *CRE* | *Ноз* | 117 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 3,0 | *0,235* |
| | | *Внеб* | 28 | 2,0 | 2,0 | 3,0 | 0,0 | 3,0 | |
| | *CSE* | *Ноз* | 38 | 2,0 | 1,0 | 3,0 | 0,0 | 12,0 | *0,443* |
| | | *Внеб* | 23 | 2,0 | 0,0 | 3,0 | 0,0 | 3,0 | |
| APACHE II | *CRE* | *Ноз* | 117 | 14,0 | 10,0 | 20,0 | 0,0 | 36,0 | *0,014* |
| | | *Внеб* | 28 | 19,5 | 16,5 | 23,0 | 8,0 | 28,0 | |
| | *CSE* | *Ноз* | 38 | 12,5 | 8,0 | 18,0 | 0,0 | 34,0 | *0,190* |

Анализ значимости различий между CRE и CSE внутри подгрупп пациентов с НИ и ВИ показал, что индекс коморбидности Чарльсона был связан с происхождением инфекции, но не с антибиотикорезистентностью. Шкала PBS отражала устойчивость к антибиотикам вне зависимости от происхождения инфекции. Показатели по шкале SOFA варьировали в зависимости от обоих анализируемых факторов. В то же время различия по шкале APACHE II между группами CRE и CSE достигали статистической значимости только в подгруппе пациентов с ВИ (табл. 21).

**Таблица 21** – Различия оценки тяжести состояния пациентов между группами CRE и CSE в популяциях с НИ и ВИ по отдельности

| Показатель | *p (CRE/CSE)* для пациентов с НИ | *p (CRE/CSE)* для пациентов с ВИ |
|---|---|---|
| Индекс коморбидности | *0,753* | *0,400* |
| PBS | *0,001* | *0,021* |
| SOFA | *0,041* | *0,061* |
| qSOFA | *0,607* | *0,062* |
| APACHE II | *0,116* | *0,026* |

У пациентов в группе CRE происхождение инфекции влияло на показатели уровня лейкоцитов, тромбоцитов, прокальцитонина. Напротив, в группе CSE статистически значимых различий в этих показателях между пациентами с НИ и ВИ не выявлено (табл. 22). Влияние происхождения инфекции на лабораторные показатели проявляется только при наличии антибиотикорезистентности у выделенных бактериальных штаммов у пациентов ОРИТ.

**Таблица 22** – Результаты лабораторных исследований в группах CRE и CSE у пациентов с НИ и ВИ

| Показатель | Группа | Инф. | n | Me | Q1 | Q3 | Min | Max | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Лейкоциты | *CRE* | *НИ* | 117 | 12,4 | 8,3 | 15,9 | 0,6 | 88,5 | *0,025* |
| | | *ВИ* | 28 | 17,2 | 10,1 | 24,0 | 2,3 | 78,8 | |
| | *CSE* | *НИ* | 38 | 12,7 | 9,5 | 22,1 | 1,3 | 52,8 | *0,220* |
| | | *ВИ* | 23 | 15,1 | 11,3 | 21,2 | 0,3 | 48,0 | |
| Тромбоциты | *CRE* | *НИ* | 117 | 152,0 | 96,0 | 256,0 | 5,0 | 601,0 | *0,084* |
| | | *ВИ* | 28 | 123,5 | 95,0 | 208,5 | 10,0 | 477,0 | |
| | *CSE* | *НИ* | 38 | 182,5 | 90,0 | 271,0 | 17,0 | 618,0 | *0,263* |
| | | *ВИ* | 23 | 201,0 | 126,0 | 327,0 | 2,0 | 764,0 | |
| СРБ | *CRE* | *НИ* | 99 | 212,7 | 123,6 | 300,6 | 19,1 | 612,2 | *0,384* |
| | | *ВИ* | 26 | 229,4 | 185,5 | 404,6 | 58,1 | 528,8 | |
| | *CSE* | *НИ* | 32 | 188,5 | 94,2 | 289,1 | 36,2 | 543,2 | *0,704* |
| | | *ВИ* | 17 | 345,7 | 165,6 | 384,0 | 46,1 | 645,2 | |
| Прокальцитонин | *CRE* | *НИ* | 77 | 5,0 | 1,2 | 19,6 | 0,1 | 146,0 | *0,0495* |
| | | *ВИ* | 26 | 10,0 | 2,0 | 36,2 | 0,1 | 84,3 | |
| | *CSE* | *НИ* | 21 | 10,0 | 3,2 | 10,3 | 0,3 | 69,9 | *0,968* |
| | | *ВИ* | 11 | 10,0 | 2,0 | 19,5 | 0,4 | 142,7 | |

### 3.2.4. Анализ факторов, ассоциированных с выявлением карбапенем-резистентных энтеробактерий у пациентов ОРИТ

У пациентов с ВИ распространенность факторов риска резистентности не имела статистически значимых различий между группами пациентов с CRE- и CSE-инфекциями. Однако визуальный анализ показал тенденцию к более высокой частоте всех факторов риска в группе CSE по сравнению с группой CRE (табл. 23).

**Таблица 23** – Факторы риска резистентности в группах CRE и CSE (отдельно пациенты с ВИ и НИ)

| Показатель | Группа CRE, n/N (%) | Группа CSE, n/N (%) | *P* |
|---|---|---|---|
| Антибактериальная терапия последние 3 месяца (ВИ) | 7/28 (25,0) | 9/23 (39,1) | *0,281* |
| Госпитализация последние 3 месяца (ВИ) | 7/28 (25,0) | 8/23 (34,8) | *0,449* |
| Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (НИ) | 5/28 (17,9) | 8/23 (34,8) | *0,173* |
| Пациенты с предшествующей антибактериальной терапией (НИ) | 114/117 (97,4) | 33/38 (86,8) | *0,011* |
| Пациенты с предшествующими инвазивными процедурами (НИ) | 111/117 (94,9) | 36/38 (94,7) | *0,962* |

Среди пациентов с НИ частота предшествующей АБТ была значимо ниже в группе CSE, чем в группе CRE *(p = 0,011)*. Частота предшествующих инвазивных процедур оказалась практически одинаковой в обеих группах. Медиана продолжительности предшествующей АБТ у пациентов с НИ была значительно ниже в группе CSE. Это означает, что 50% пациентов в данной группе получали более короткие курсы АБТ по сравнению с пациентами группы CRE. Однако различие распределений между группами не достигло статистической значимости, что обусловлено высокой вариабельностью данного

показателя в группе CSE: интерквартильный размах составил от 2 до 13 дней, тогда как в группе CRE – от 4 до 10 дней (табл. 24).

**Таблица 24** – Длительность предшествующей антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями

| Показатель | Группа | n | Me | Q1 | Q3 | Min | Max | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Количество дней предшествующей антибактериальной терапии | *CRE* | 117 | 6,0 | 4,0 | 10,0 | 0,0 | 63,0 | *0,165* |
| | *CSE* | 38 | 4,5 | 2,0 | 13,0 | 0,0 | 28,0 | |

При оценке частоты назначения различных классов антибактериальных препаратов у пациентов с НИ установлено, что во всех случаях показатель был выше в группе CRE по сравнению с CSE. Наиболее близким к статистической значимости оказалось различие в применении цефалоспоринов *(p* = 0,056). Исключение составили пенициллины и аминогликозиды, частота которых была схожей между группами и не имела статистически значимых различий (табл. 25).

**Таблица 25** – Структура предшествующей антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями в группах CRE и CSE

| Антибиотики | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Пенициллины | 7 (6,0) | 2 (5,3) | *0,873* |
| Цефалоспорины | 73 (62,4) | 17 (44,7) | *0,056* |
| Фторхинолоны | 48 (41,0) | 14 (36,8) | *0,647* |
| Аминогликозиды | 20 (17,1) | 6 (15,8) | *0,853* |
| Карбапенемы | 38 (32,5) | 9 (23,7) | *0,307* |
| Ингибиторозащищенные пенициллины | 33 (28,2) | 7 (18,4) | *0,232* |
| Другие антибактериальные препараты | 42 (35,9) | 10 (26,3) | *0,278* |

У пациентов с НИ частота предшествующих инвазивных процедур была статистически значимо выше в группе CRE по сравнению с группой CSE. Межгрупповое различие частоты плевральной пункции не достигло статистической значимости *(p = 0,078)*, однако значение *p* было близко к пороговому уровню 0,05, что позволяет предположить, что при увеличении выборки статистическая значимость может быть достигнута. Наиболее выраженные различия отмечены по частоте катетеризации центральных вен, которая была выше в группе CRE на 12%. Остальные инвазивные процедуры также выполнялись чаще у пациентов группы CRE, превышая показатели группы CSE в 2 - 4 раза (табл. 26).

**Таблица 26** – Факторы риска резистентности у пациентов с предшествующими инвазивными процедурами в группах CRE и CSE с НИ

| Показатель | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Центральный венозный катетер | 113 (96,6) | 32 (84,2) | *0,007* |
| Гемодиализ | 25 (21,4) | 4 (6,6) | *0,039* |
| Уретральный катетер | 109 (93,2) | 32 (52,5) | *<0,0001* |
| Искусственная вентиляция легких | 102 (87,2) | 21 (34,4) | *<0,0001* |
| Инвазивная хирургия | 73 (62,4) | 24 (39,3) | *0,013* |
| Гемотрансфузия | 62 (53,0) | 10 (16,4) | *0,0001* |
| Плевральная пункция | 16 (13,7) | 2 (3,3) | *0,078* |
| Эндоскопия (исключая полостную) | 81 (69,2) | 19 (31,1) | *<0,0001* |

Мы выявили статистически значимые различия в доле пациентов, получавших адекватную АБТ, между группами CRE и CSE. В группе пациентов с инфекциями, вызванными CRE, почти 70% получали неадекватную эмпирическую + неадекватную целенаправленную (НАЭ + НАЦ) антибактериальную терапию. Остальные 30% пациентов распределились примерно поровну между схемами адекватная эмпирическая + адекватная целенаправленная (АЭ + АЦ) и неадекватная эмпирическая + адекватная

целенаправленная (НАЭ + АЦ). В группе CSE более 40% пациентов получали либо АЭ + АЦ, либо НАЭ + НАЦ, тогда как НАЭ + АЦ назначалась менее чем в 10% случаев *(p <0,0001)*.

Среди показателей эффективности АБТ статистически значимое различие было выявлено только для персистирования инфекции – в группе CRE частота персистирования составила 14,5%, тогда как в группе CSE только 1 пациент (1,6%) имел персистирующую инфекцию *(p = 0,006)*. Частота летальных исходов не имела статистически значимого различия между группами (табл. 27).

**Таблица 27** – Характеристика антибактериальной терапии в группах CRE и CSE (адекватность, эффективность, клинические исходы)

| Показатель | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Адекватность АБТ | | | |
| Адекватная эмпирическая+адекватная целенаправленная терапия | 22 (15,2) | 26 (42,6) | *<0,0001* |
| Неадекватная эмпирическая + адекватная целенаправленная терапия | 21 (14,5) | 6 (9,8) | |
| Неадекватная эмпирическая + неадекватная целенаправленная терапия | 101 (69,7) | 26 (42,6) | |
| Схема АБТ | | | |
| Антибактериальная терапия не проводилась | 7 (4,8) | 0 | *0,254* |
| Монотерапия | 56 (38,6) | 30 (49,2) | |
| Двойная антибактериальная терапия | 64 (44,1) | 24 (39,3) | |
| Тройная | 18 (12,4) | 8 (13,1) | |
| Оценка эффективности | | | |
| Эрадикация | 42 (29,0) | 14 (23,0) | *0,375* |
| Персистирование | 21 (14,5) | 1 (1,6) | *0,006* |
| Суперинфекция | 20 (13,8) | 8 (13,1) | *0,893* |
| Летальный исход | 110 (66,2) | 38 (62,3) | *0,593* |

*Примечания: АЭ – адекватная эмпирическая, АЦ – адекватная целенаправленная, НАЭ – неадекватная эмпирическая, НАЦ – неадекватная целенаправленная*

Для детального анализа эффективности АБТ в каждой группе была проведена дополнительная стратификация пациентов в зависимости от происхождения инфекции (НИ или ВИ). Среди пациентов с НИ различий в частоте эрадикации между группами CRE и CSE не выявлено. Среди пациентов с ВИ частота эрадикации была значительно выше в группе CRE – 28,6% против 8,7% в группе CSE. Межгрупповые различия по данному показателю не достигли статистической значимости *(p = 0,079).* Характер распределения позволяет предположить, что при увеличении объёма выборки различие может приобрести статистическую значимость. В подгруппе пациентов с нозокомиальными инфекциями персистирование инфекционного процесса регистрировалось чаще при CRE по сравнению с CSE *(p = 0,030).* Среди пациентов с ВИ различий между группами не выявлено. Частота суперинфекции не имела статистически значимых различий ни в одном из анализируемых сравнений (табл. 28). Однако среди пациентов с НИ частота случаев суперинфекции была несколько выше в группе CRE.

**Таблица 28** – Оценка бактериологического эффекта терапии у пациентов с НИ и ВИ в группах CRE и CSE

| Эрадикация | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Группы | НИ | | | ВИ | | | *p (НИ/ВИ)* |
| | Эрадикация | Всего | *p (CRE/CSE)* | Эрадикация | Всего | *p (CRE/CSE)* | |
| CRE | 34 (29,1) | 117 | *0,770* | 8 (28,6) | 28 | *0,079* | *0,958* |
| CSE | 12 (31,6) | 38 | | 2 (8,7) | 23 | | *0,041* |
| Всего | 100 | 155 | | 34 | 51 | | |
| Персистенция | | | | | | | |
| | Персистирование | Всего | *p (CRE/CSE)* | Персистирование | Всего | *p (CRE/CSE)* | |
| CRE | 19 (16,2) | 117 | *0,030* | 2 (7,1) | 28 | *0,197* | *0,220* |
| CSE | 1 (2,6) | 38 | | 0 | 23 | | *0,439* |
| Всего | 100 | 155 | | 34 | 51 | | |
| Суперинфекция | | | | | | | |
| | Суперинфекция | Всего | *p (CRE/CSE)* | Суперинфекция | Всего | *p (CRE/CSE)* | |

Частота летальных исходов не имела статистически значимых различий между группами CRE и CSE, как среди пациентов с НИ, так и с ВИ. Однако стоит отметить, что среди пациентов с НИ частота летальных исходов в группе CRE была на 10% выше, чем в группе CSE. Среди пациентов с ВИ различий в частоте летальных исходов не выявлено (табл. 29).

**Таблица 29** – Сравнительная характеристика 30-дневной летальности при нозокомиальных и внебольничных CRE- и CSE-инфекциях.

| Группы | НИ | | | ВИ | | | *p (НИ/ВИ)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Летальный исход | Всего | *p (CRE/CSE)* | Летальный исход | Всего | *p (CRE/CSE)* | |
| CRE | 78 (66,7) | 117 | *0,326* | 18 (64,3) | 28 | 0,692 | *0,810* |
| CSE | 22 (57,9) | 38 | | 16 (69,6) | 23 | | *0,335* |
| Всего | 100 | 155 | | 34 | 51 | | |

Статистически значимых различий между группами CRE и CSE в отношении сроков назначения адекватной АБТ, длительности применения эмпирической АБТ, длительности применения эффективной АБТ, не было выявлено. Частоты применения различных классов эмпирической АБТ не имели значимых различий между группами CRE и CSE (рис. 22).

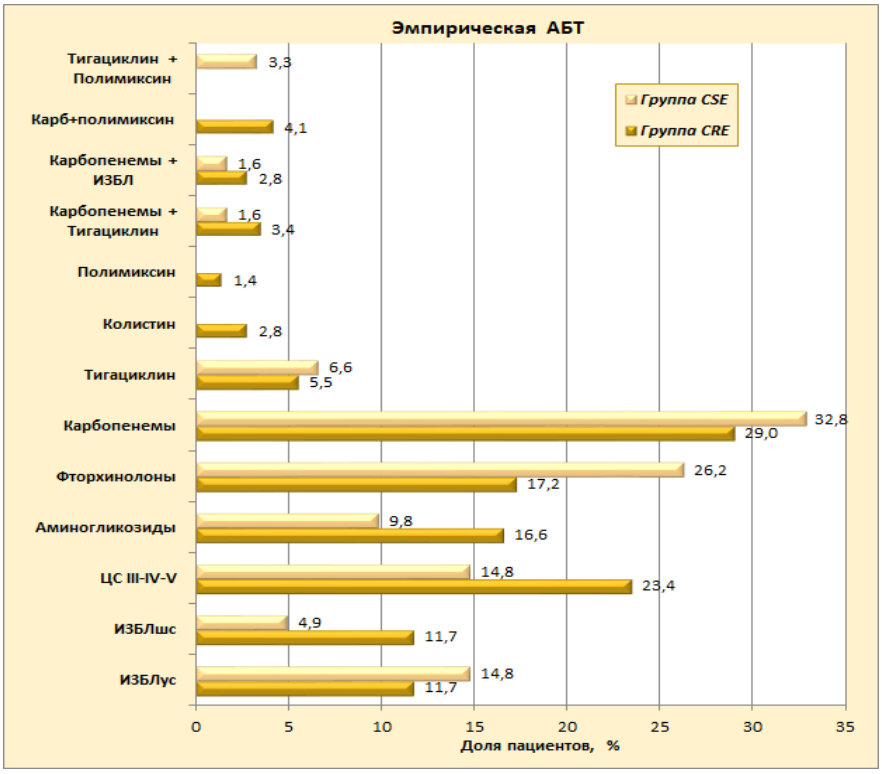



**Рисунок 22** – Структура эмпирической антибактериальной терапии при CRE- и CSE-инфекциях

При анализе структуры целенаправленной антибактериальной терапии достоверные межгрупповые различия установлены по следующим позициям:

– Ингибиторзащищенных бета-лактамов узкого спектра (ИЗБЛус), которые чаще применялись в группе CSE *(p = 0,022)*.

– Ингибиторзащищенных бета-лактамов широкого спектра (ИЗБЛшс), которые чаще применялись в группе CRE *(p = 0,043)*.

– Цефалоспоринов III-IV-V поколения – чаще назначались в группе CRE *(p = 0,045)*.

Дополнительно обращает на себя внимание, что частота применения карбапенемов была выше в группе CSE (29,5% против 19,5% в группе CRE). В группе CSE ни один пациент не получал полимиксин, тогда как в группе CRE его назначали 6 пациентам (4,1%) (табл. 30).

**Таблица 30** – Сравнение частоты использования различных классов антибиотиков у пациентов в исследуемых группах, n (%)

| Класс антибиотиков | Группа CRE, n (%) | Группа CSE, n (%) | *p* |
|---|---|---|---|
| Ингибиторозащищенные бета-лактамы | 49 (33,8) | 31 (50,8) | *0,022* |
| Ингибиторозащищенные бета-лактамы широкого спектра действия | 18 (12,4) | 2 (3,3) | *0,043* |
| Цефалоспорины III-IV-V | 25 (17,2) | 4 (6,6) | *0,045* |
| Аминогликозиды | 22 (15,2) | 14 (23,0) | *0,178* |
| Фторхинолоны | 10 (6,9) | 3 (4,9) | *0,588* |
| Карбапенемы | 28 (19,3) | 18 (29,5) | *0,108* |
| Тигециклин | 18 (12,4) | 7 (11,5) | *0,856* |
| Колистин | 5 (3,4) | 1 (1,6) | *0,478* |
| Полимиксин | 6 (4,1) | 0 | *0,107* |
| Карбапенемы+Тигециклин | 5 (3,4) | 3 (4,9) | *0,608* |
| Карбапенемы+Ингибиторозащищенные бета-лактамы | 8 (5,5) | 4 (6,6) | *0,758* |
| Карбапенемы+полимиксин | 4 (2,8) | 0 | *0,184* |
| Тигециклин+полимиксин | 3 (2,1) | 0 | *0,252* |

## 3.3. Колонизация микробиоты кишечника штаммами Enterobacterales, способных к продукции карбапенемаз, у пациентов ОРИТ

### 3.3.1 Характеристика пациентов

В одноцентровое проспективное обсервационное исследование было включено 94 пациента, госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», которые затем были распределены на 3 исследуемые группы. В первую группу вошли пациенты без выявления штаммов CRE при исследовании кишечной микробиоты на момент госпитализации в ОРИТ (n = 63). Во вторую группу включены пациенты, у которых при поступлении в ОРИТ CRE были обнаружены в образцах ректальных мазков (n = 31). Третья группа (n = 30) впоследствии была сформирована из тех пациентов, микробиота кишечника которых оказалась колонизирована штаммами CPE спустя 5 суток госпитализации в ОРИТ (табл. 31). Часть данных, представленных в таблице 31 и последующем анализе факторов первичной колонизации, ранее была опубликована в работе [31]. В настоящей диссертации указанные результаты включены в структуру более широкого исследования, дополнены последующим анализом клинического значения и динамики колонизации в стационаре.

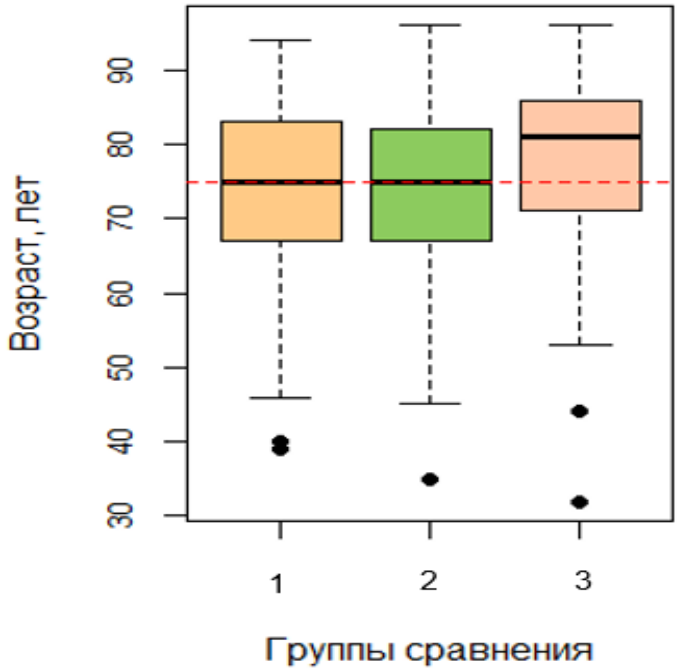
**Таблица 31** – Характеристика пациентов и исследуемых показателей у пациентов во всех группах [31]

| Показатель | Всего n = 94 пациента | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Не колонизированные (n = 63) Группа 1 | Первично колонизированные (n =31) Группа 2 | Колонизированные через 5 суток (n =30) Группа 3 | *p* |
| ПЦР на наличие генов (положительный) | 0 | 31 (100%) | 18 (60%) | |
| Анамнестические данные | | | | |
| Пол (мужчины) | 33 (52,4%) | 22 (71%) | 7 (23,3%) | *0,0009* |
| Госпитализация в предшествующие 3 месяца | 5 (7,9%) | 11 (35,5%) | 3 (10%) | *0,0015* |
| Госпитализация в предшествующие 6 месяцев | 6 (9,5%) | 7 (22,6%) | 3 (10%) | *0,178* |
| Предшествующая антимикробная терапия | 8 (12,7%) | 11 (35,5%) | 9 (30%) | *0,025* |
| Ингибитор-защищенные аминопенициллины | 7 (11,1%) | 3 (9,7%) | 3 (10%) | *0,973* |
| Фторхинолоны | 3 (4,8%) | 2 (6,5%) | 3 (10%) | *0,630* |
| Уретральный катетер | 4 (6,3%) | 4 (12,9%) | 0 | *0,122* |
| Глюкокортикостероиды и цитостатики | 6 (9,5%) | 4 (12,9%) | 1 (3,3%) | *0,408* |
| Сопутствующие хронические заболевания | 58 (92,1%) | 28 (90,3%) | 28 (93,3%) | *0,910* |
| Визит 1 момент госпитализации | | | | |
| Потребность в вазопрессорах | 1 (1,6%) | 0 | 8 (26,7%) | *<0,0001* |
| Глюкокортикостероиды до госпитализации | 3(4,8%) | 4 (12,9%) | 0 | *0,084* |
| Противовирусные препараты | 11 (17,5%) | 4 (12,9%) | 7 (23,3%) | *0,565* |
| Антимикробная терапия | 42 (66,7%) | 23 (74,2%) | 21 (70%) | *0,863* |
| Ингибиторозащищенные аминопенициллины | 27 (42,9%) | 9 (29%) | 9 (30%) | *0,302* |
| Цефалоспорины III поколения | 4 (6,3%) | 3 (9,7%) | 1 (3,3%) | *0,601* |
| Цефалоспорины IV поколения | 0 | 1 (3,2%) | 1 (3,3%) | *0,349* |
| Фторхинолоны | 6 (9,5%) | 7 (22,6%) | 2 (6,7%) | *0,109* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ингибиторозащищенные цефалоспорины | 2 (3,2%) | 1 (3,2%) | 2 (6,7%) | *0,701* |
| Карбапенемы I группы | 1 (1,6%) | 1 (3,2%) | 2 (6,7%) | *0,432* |
| Карбапенемы II группы | 12 (18,8%) | 8 (25,8%) | 8 (26,7%) | *0,631* |
| Искусственная вентиляция легких | 20 (31,7%) | 11 (35,5%) | 16 (53,3%) | *0,127* |
| Центральный венозный катетер | 30 (47,6%) | 12 (38,7%) | 22 (73,3%) | *0,017* |
| Бронхоскопия | 6 (9,5%) | 4 (12,9%) | 7 (23,3%) | *0,192* |
| Уретральный катетер | 40 (63,5%) | 24 (77,4%) | 28 (93,3%) | *0,008* |
| Противовирусные препараты | 15 (23,8%) | 3 (9,7%) | 6 (20%) | *0,263* |
| Антибактериальная терапия | 17 (27%) | 5 (16,1%) | 4 (13,3%) | *0,238* |
| Ингибиторы протонной помпы | 16 (25,4%) | 14 (45,2%) | 9 (30%) | *0,149* |
| Визит 2 (спустя 5 суток госпитализации) | | | | |
| | | | | |
| Потребность в вазопрессорах | 10 (18,5%) | 2 (8%) | 12 (40%) | *0,012* |
| Седация | 14 (25,9%) | 3 (12%) | 14 (46,7%) | *0,015* |
| Миорелаксанты | 9 (16,7%) | 3 (12%) | 11 (36,7%) | *0,044* |
| Глюкокортикостероиды | 39 (72,2%) | 18 (72%) | 20 (66,7%) | *0,854* |
| Карбапенемы II группы | 14 (31,1%) | 6 (27,3%) | 8 (28,6%) | *0,979* |
| Полимиксин | 5 (11,1%) | 3 (13,6%) | 8 (28,6%) | *0,138* |
| Тигециклин | 9 (20 %) | 6 (27,3%) | 6 (21,4%) | *0,793* |

Во всех исследуемых группах выявлены различия по гендерному составу ($p$ = 0,0009). В группе 1 распределение мужчин и женщин было близким к равномерному. В группе 2 численность мужчин превышала численность женщин в 2 раза. В группе 3, напротив, отмечено трёхкратное преобладание женщин. Возрастные характеристики в группах 1 и 2 были сопоставимыми: медиана составила 75 лет в обеих группах, диапазон значений – 39 - 94 и 35 - 96 лет соответственно. В группе 3 медиана возраста достигала 81 года при разбросе показателей от 32 до 96 лет. Общий возрастной диапазон существенно не различался между группами. Однако значения первого и третьего квартилей в группе 3 превышали соответствующие показатели в группах 1 и 2 на 4 года, что отражает более старший возраст пациентов данной когорты (рис. 23).

**Рисунок 23** – Сравнение возрастного показателя между группами пациентов




У пациентов группы 1 при поступлении в ОРИТ положительные результаты ПЦР на гены карбапенемаз в ректальных мазках не выявлены (100 %, n = 63). В первой группе мужчин было немного больше, чем женщин – 52,4% (*n* = 33). Почти у всех пациентов группы 1 были отмечены сопутствующие хронические заболевания – 92,1% (n = 58). Нами установлено, что лишь 7,9% (n = 5) и 9,5% (n = 6) пациентов 1 группы имели в анамнезе госпитализации в предшествующие 3 и 6 месяцев соответственно. В одном случае проводилась вазопрессорная терапия. Глюкокортикостероиды (ГКС) на амбулаторном этапе терапии получали 4,8 % пациентов (n = 3).

Большинство пациентов группы 1 получали АБТ с момента госпитализации в ОРИТ – 66,7% (n = 42). Причем ингибитор-защищенные аминопенициллины (ИЗАМП) назначали значительно чаще, чем препараты других групп - 42,9% (n = 27). В целом антибиотики класса цефалоспоринов (ЦС III) были использованы в незначительном числе случаев – 6,3% (n = 4), и никто

из пациентов не получал ЦС IV. В единственном случае был назначен препарат группы карбапенемов (КП I) – 1,6% (n = 1).

Поскольку исследование проводилось в период пандемии COVID-19, основным направительным диагнозом было подозрение на новую коронавирусную инфекцию, а клиническая картина зачастую характеризовалась острой дыхательной недостаточностью различной степени выраженности.

У пациентов 1 группы более чем у 40% (n = 26) отсутствовали признаки поражения легких согласно результатам выполненной КТ, как и не было отмечено ни одно случая поражения легких IV степени (рис. 24).

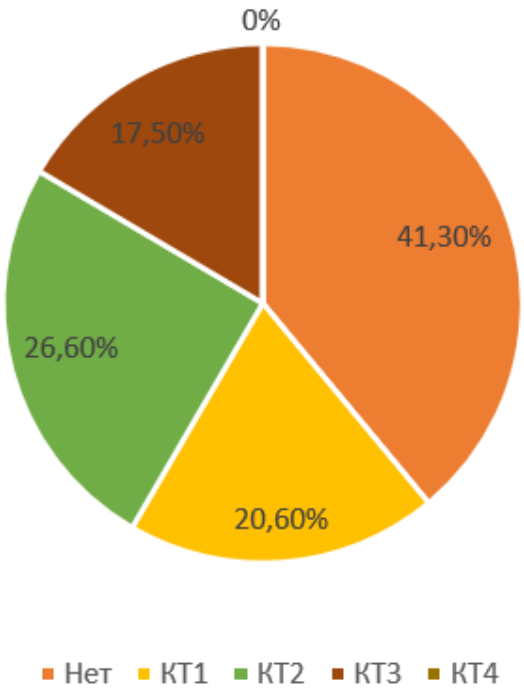



**Рисунок 24** – Результаты КТ легких у пациентов в группе 1

Практически всем пациентам проводилась респираторная терапия различными методам согласно индивидуальной потребности, обусловленной степенью выраженности дыхательной недостаточности. Так, большинство пациентов в группе 1 получали ТО через лицевую маску или назальные канюли на момент госпитализации – 71,4% (n = 45). Несколько реже был использован метод ВПНО – 11,1% (n = 7), а инвазивная ИВЛ потребовалась в единственном

случае – 1,6% (n = 1). Спустя 5 суток госпитализации различия методов респираторной терапии оказалось статистически значимым ($p$ = 0,046). Частота использования методов ТО и ВПНО к 5 суткам госпитализации снизились: 61,1% (n = 33) и 7,4% (n = 4) соответственно. К пятому дню пребывания в стационаре доля пациентов первой группы, нуждавшихся в ИВЛ, увеличилась с 1,6 % до 16,7 % (n = 9) (табл. 32).

**Таблица 32** – Динамика применения методов респираторной терапии у пациентов группы 1 (при поступлении и через 5 суток)

| Метод респираторной терапии | При поступлении | | Через 5 суток | | $p_1$ | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | | |
| Нет | 2 | 3,2 | 0 | 0,0 | *0,187* | *0,046* |
| Без оксигенотерапии | 6 | 9,5 | 6 | 11,1 | *0,777* | |
| Традиционная оксигенотерапия | 45 | 71,4 | 33 | 61,1 | *0,241* | |
| ВПНО | 7 | 11,1 | 4 | 7,4 | *0,496* | |
| НИВЛ | 2 | 3,2 | 2 | 3,7 | *0,883* | |
| ИВЛ | 1 | 1,6 | 9 | 16,7 | *0,004* | |
| Всего введено | 63 | 100,0 | 54 | 100,0 | | |

В группе 1 распределение благоприятных и неблагоприятных исходов характеризовалось сопоставимыми значениями. Превышение показателя летальности связано с единичным наблюдением (рис. 25).

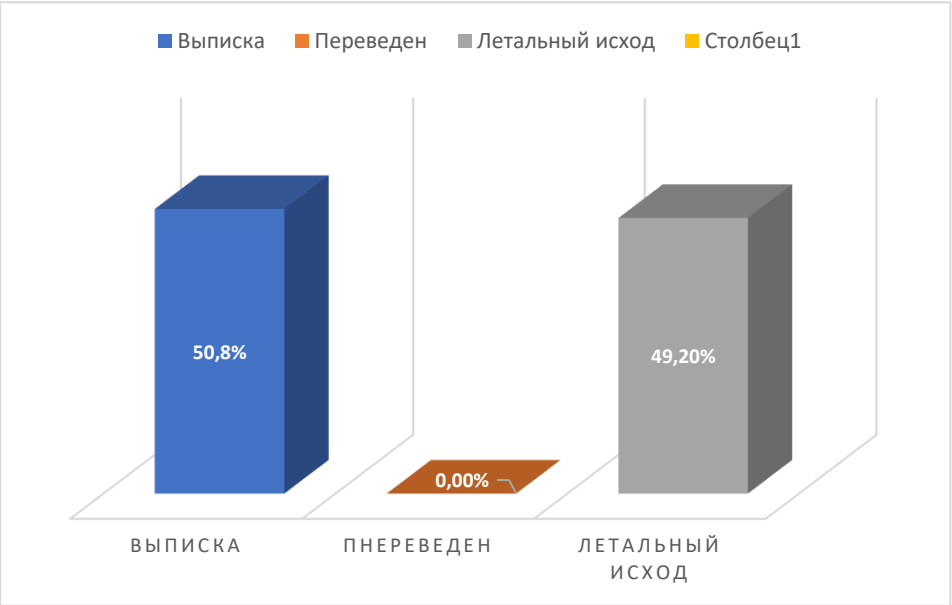



**Рисунок 25** – Структура клинических исходов в группе 1 в период госпитализации

В группе 2 у всех пациентов, госпитализированных в ОРИТ, при поступлении получены положительные результаты ПЦР на гены карбапенемаз в ректальных мазках (100 %, n = 31). В гендерной структуре преобладали мужчины - 71 % (n = 22). Частота предшествующих госпитализаций составила 35,5 % (n = 11) в течение 3 месяцев и 22,6 % (n = 7) в течение 6 месяцев до актуальной госпитализации. У большинства пациентов этой группы, как и у пациентов в группе 1 выявлены сопутствующие хронические заболевания 90,3% (n = 28). Более трети пациентов 35,5% (n = 11) получали антимикробную терапию в период, предшествующий данной госпитализации. Никто из пациентов в группе 2 на момент госпитализации в ОРИТ не нуждался в использовании вазоактивных препаратов и лишь у небольшого пациентов были использованы препараты группы ГКС – 12,9% (n = 4), противовирусные – 12,9% (n = 4) и антибактериальные препараты. Среди последних, ЦСIV, КПП и ИЗЦС были назначены лишь в одном случае - каждый 3,2% (n = 1). Необходимо отметить, что при поступлении в ОРИТ пациентам в группе 2 по показаниям были установлены медицинские устройства для диагностики, мониторинга и комплексной интенсивной терапии, среди которых наиболее часто значились

ЦВК и уретральный катетер, которые были установлены 38,7% (n = 12) и 77,4% (n = 24) случаях соответственно.

Результаты выполненных исследований КТ легких свидетельствуют о том, что у доминирующего числа пациентов 51,6% (*n* = 16) не было выявлено инфильтративных поражений паренхимы, которые могли свидетельствовать о развитии пневмонии. У 19,4% (*n* = 6) диагностированы инфильтративные изменения паренхимы легких в объеме КТ I степени. Поражение паренхимы легких в объеме КТ II и КТ III выявлены в 12,9% (n = 4) случаев каждый, и в единственном случае – 3,2% (*n* = 1) наблюдалось поражение КТ IV степени (рис. 26).

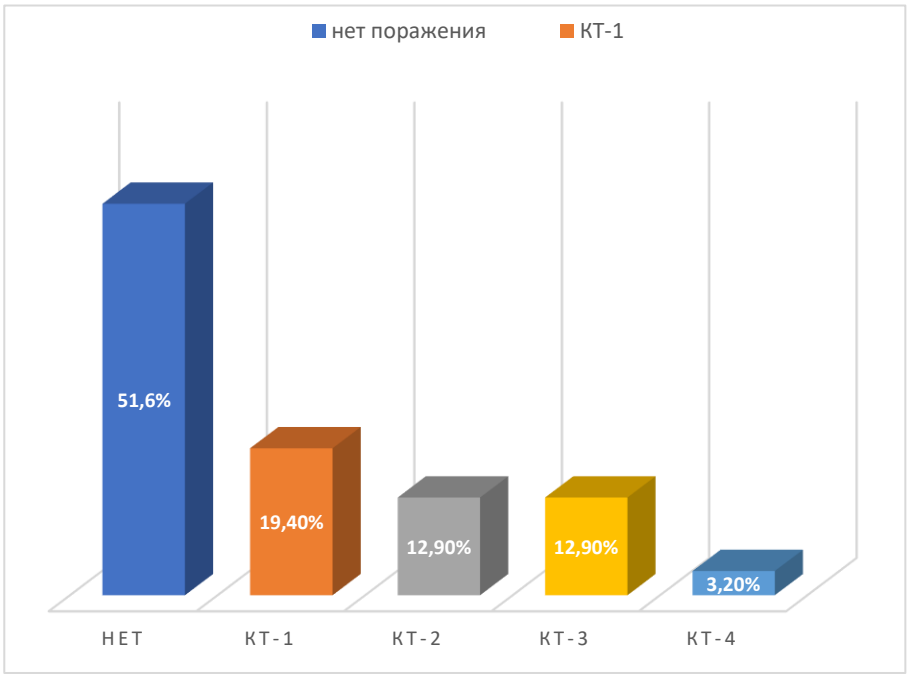



**Рисунок 26** – Распределение степени поражения легких при госпитализации у пациентов группы 2

У большинства пациентов в группе 2 при поступлении в ОРИТ была использована респираторная терапия в виде ТО через лицевую маску – 71,0% (n = 22). К пятому дню госпитализации частота применения данного метода заметно снижалась, однако сохранялась более чем у половины пациентов - 76% (n = 14). Помимо этого, выявлено, что у госпитализированных пациентов в группе 1, во временном интервале с 1 по 5 сутки, почти в 2 раза увеличилась

частота использования инвазивной ИВЛ с 6,5% (n = 2) до 12% (n = 3) соответственно. Несмотря на это, отличия в респираторной поддержке между двумя временными точками у пациентов в группе 1 были статистически незначимы *(p* = 0,562) (табл. 33).

**Таблица 33** – Использование методов респираторной терапии при поступлении и спустя 5 суток госпитализации в ОРИТ у пациентов в группе колонизированных CPE на момент госпитализации

| Метод респ. поддержки | При поступлении | | Через 5 суток | | $p_1$ | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | | |
| Без кислородной поддержки | 5 | 16,1 | 4 | 16,0 | *0,992* | *0,562* |
| Традиционная оксигенотерапия | 22 | 71,0 | 14 | 56,0 | *0,248* | |
| Высокопоточная назальная оксигенотерапия | 0 | 0,0 | 2 | 8,0 | *0,112* | |
| Неинвазивная искусственная вентиляция легких | 2 | 6,5 | 2 | 8,0 | *0,830* | |
| Искусственная вентиляция легких | 2 | 6,5 | 3 | 12,0 | *0,478* | |
| Всего введено | 31 | 100,0 | 25 | 100,0 | | |

*ТО - традиционная оксигенотерапия, ВПНО – высокопоточная назальная оксигенотерапия, НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.*

Клинические исходы во время госпитализации среди пациентов второй группы разделились практически одинаково на выписанных из стационара на амбулаторный этап лечения – 51,6% (n = 16), и тех, у кого госпитализация завершилась неблагоприятным исходом – 45,2% (n = 14), рис. 27.

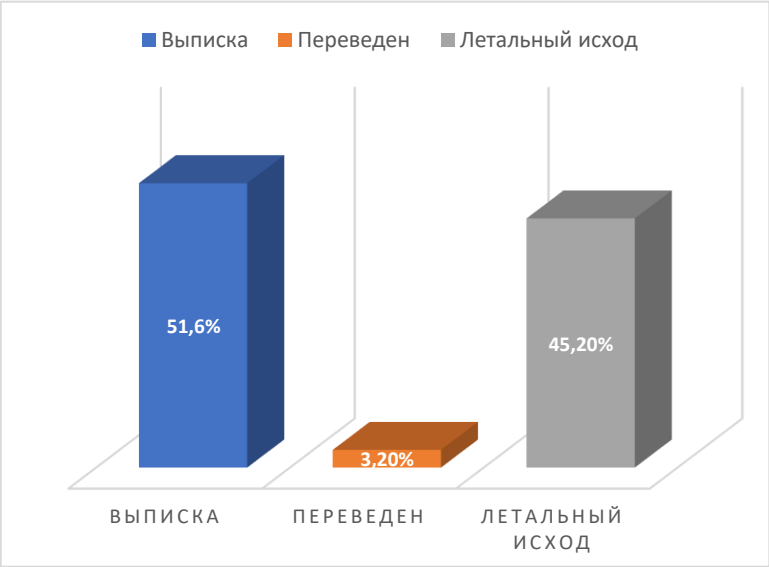



**Рисунок 27** – Клинические исходы у пациентов в группе 2

У пациентов в группе 3, кишечник которых оказался колонизирован штаммами CPE спустя 5 суток госпитализации в лечебном учреждении, отмечено, что 60% (n = 18) имели положительный результат ПЦР на наличие карбапенемаз в ректальном мазке при поступлении в ОРИТ. Гендерный состав свидетельствует о значительном доминировании женщин7% (n = 23). Среди пациентов 3-й группы в предшествующие 3 и 6 месяцев были госпитализированы по 10% (n=3). На амбулаторном этапе лечения АБТ получали 30% (n = 9) пациентов, при этом препараты ингибитор-защищенных аминопенициллинов и фторхинолонов были использованы по 10% (n = 3) каждый. У одного пациента отмечен прием ГКС до госпитализации. Так же у пациентов в данной группе отмечается высокая распространенность сопутствующей хронической возрастной патологии – 93,3% (n = 28), что оказалось несколько выше, чем у пациентов в других исследуемых группах.

Во время госпитализации в ОРИТ у пациентов была отмечена высокая распространенность вазопрессорных препаратов 26,7% (n = 8), и большинству пациентов была назначена АБТ 70% (n = 21). Более чем у половины пациентов в ОРИТ были установлены медицинские устройства: венозные и уретральные катетеры - 73,3% (n = 22) и 93,3% (n = 28) соответственно. Через 5 суток

госпитализации у этих пациентов значительно увеличилась потребность использовании вазопрессорных препаратов - 40% (n = 12).

Потребность в медикаментозной седации у пациентов в этой группе составила 46,7% (n = 14), а препараты группы ГКС использованы в 66,7% (n = 20) случаев.

Более чем у 40% пациентов в данной группе не было выявлено инфильтративных изменений паренхимы легких по результатам КТ. Объемы поражения паренхимы легких распределились по степени тяжести в данной группе почти равномерно: за исключением КТ степени II (6,7%), все степени встречались с частотой 16,7% (рис. 28).

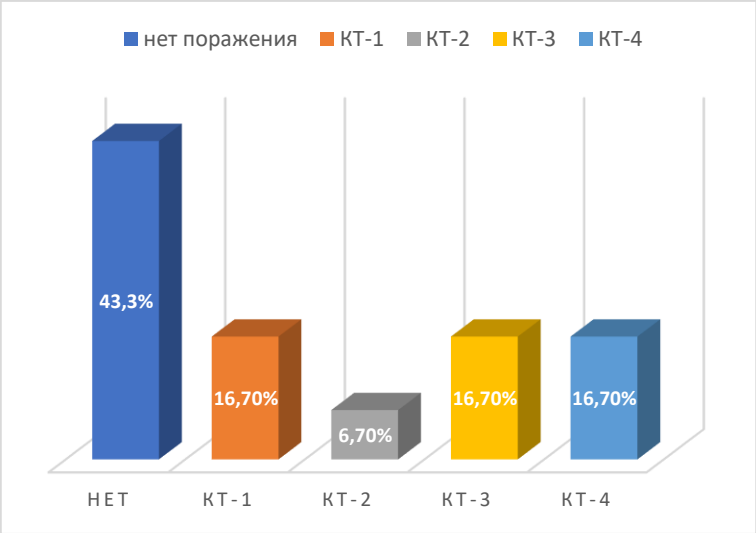



**Рисунок 28** – Распределение степени поражения легких по результатам КТ при госпитализации у пациентов группы 3

Высокая потребность в использования ИВЛ у пациентов в группе 3 наблюдалась уже при поступлении, однако к пятым суткам госпитализации она увеличилась более чем в 2 раза с 20% (n = 6) до 46,7% (n = 14), и этот эффект оказался статистически значимым (p = 0,030). Помимо этого, отмечено, что от момента поступления в ОРИТ к пятым суткам госпитализации существенно снизилась частота использования ВПНО, с 20% (n = 6) до 3,3% (n = 1) соответственно, и это различие достигло статистической значимости (p = 0,046) (табл. 34).

**Таблица 34** – Частота методов респираторной поддержки при поступлении и спустя 5 суток госпитализации у пациентов в группе 3

| Метод респираторной терапии | При поступлении | | Через 5 суток | | $p_1$ | $p_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | | |
| Без О2 | 3 | 10,0 | 2 | 6,7 | *0,647* | *0,101* |
| Традиционная оксигенотерапия | 14 | 46,7 | 12 | 40,0 | *0,604* | |
| Высокопоточная назальная оксигенотерапия | 6 | 20,0 | 1 | 3,3 | *0,046* | |
| Неинвазивная вентиляция легких | 1 | 3,3 | 1 | 3,3 | *1,000* | |
| Искусственная вентиляция легких | 6 | 20,0 | 14 | 46,7 | *0,030* | |
| Всего введено | 30 | 100,0 | 30 | 100,0 | | |

Клинические исходы у пациентов в группе 5 характеризовались высоким уровнем летальности – 63,3% (n = 19). При этом число выписанных из стационара пациентов составило 33,3% (n = 10) (рис. 29).

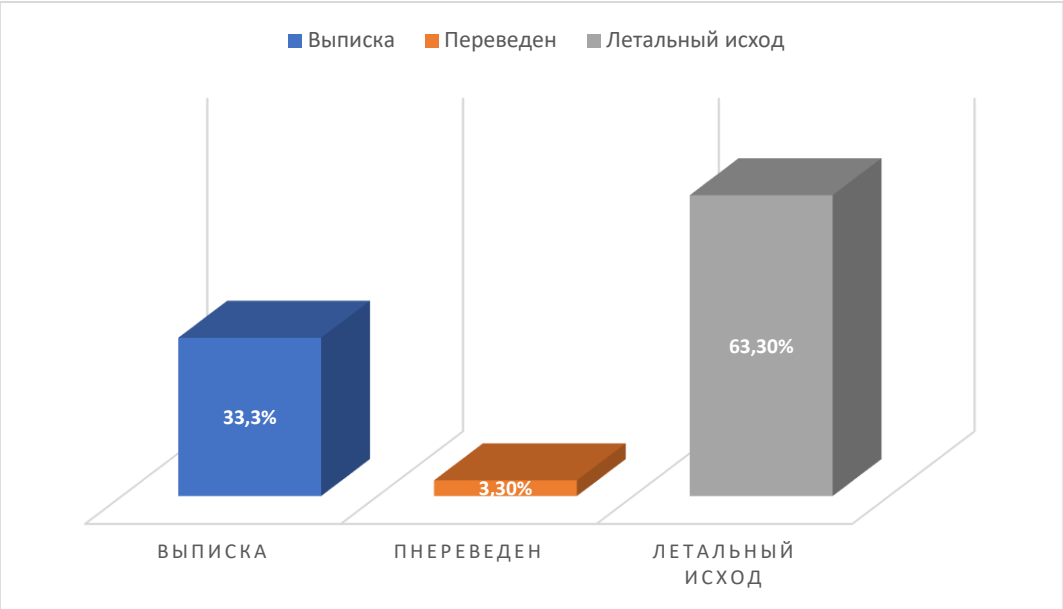



**Рисунок 29** – Клинические исходы у пациентов в группе 2

### 3.3.2. Клиническое значение инфекций, вызванных CPE, у пациентов в интенсивной терапии

Мы выявили статистически значимые гендерные различия между пациентами трех групп исследования *(p* = 0,0009). В группе 1 соотношение мужчин и женщин было практически равным, что также характерно для общей выборки. В группе 2 преобладали мужчины, составляя почти две трети всех пациентов. Для группы 3 было характерно значительное преобладание женщин, численность которых более чем в три раза превышала численность мужчин.

Частота госпитализаций за последние три месяца до актуальной госпитализации значительно различалась между группами. В группе 1 данный показатель составлял менее 10%, в группе 3 – чуть более 10%, тогда как в группе 2 он оказался в 3,5 раза выше, что обусловило статистически значимые различия *(p* = 0,0015). Госпитализация за последние шесть месяцев также чаще была отмечена у пациентов группы 2, но различия этого показателя не достигли статистической значимости. Частота антибактериальной терапии до госпитализации значительно различалась между группами. В группах 2 и 3 этот показатель был почти в три раза выше, чем в группе 1 *(p* = 0,025). Уретральный катетер чаще всего применялся у пациентов группы 1, однако различия между группами не достигли статистической значимости. ГКС и цитостатики использовались с одинаковой частотой в группах 1 и 2, но в группе 3 их применение было в 3-4 раза ниже. Однако различия также не были статистически значимыми. Встречаемость сопутствующих заболеваний превышала 90% во всех группах (рис. 28).

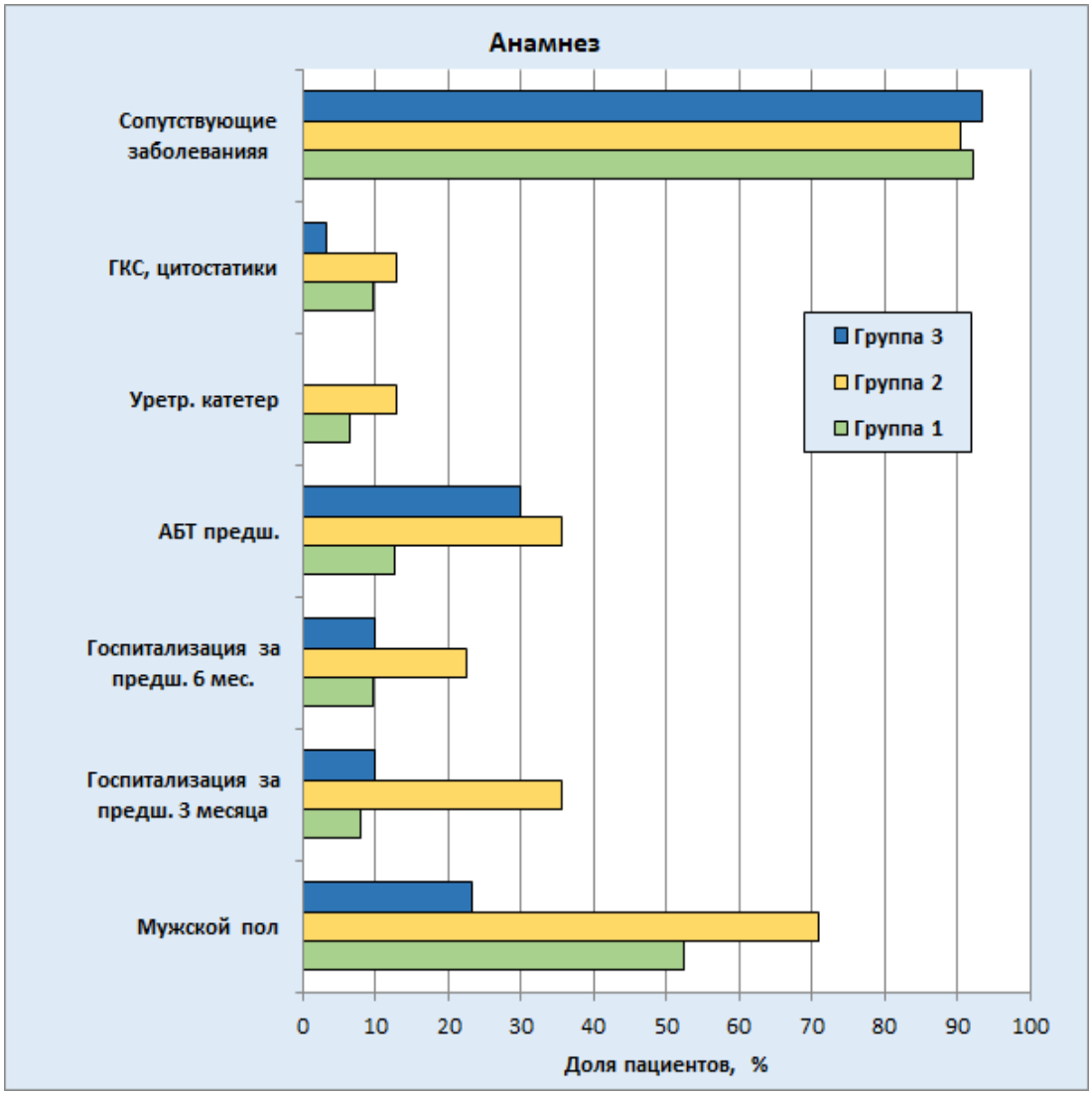



**Рисунок 30** – Структура сопутствующей патологии (%) и проводимой терапии на догоспитальном этапе у пациентов различных исследуемых групп

Частота применения противовирусных препаратов на догоспитальном этапе не имела значимых различий между группами. Антибиотики группы ингибиторозащищенных аминопенициллинов и фторхинолоны назначались с одинаковой частотой во всех группах. Фторхинолоны в группе 3 использовались почти в два раза чаще, чем в других группах. (рис. 31).

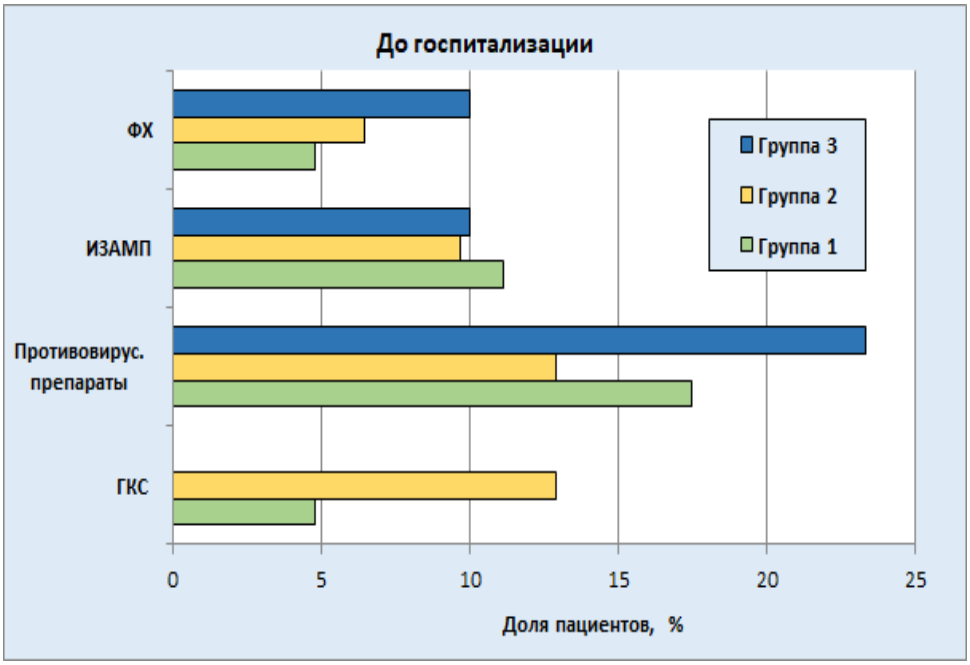



**Рисунок 31** – Распределение лекарственной терапии до госпитализации у пациентов во всех исследуемых группах

Частота назначения вазопрессоров при поступлении значительно различалась между группами ($p$ <0,0001). В группе 1 данные препараты применялись крайне редко – 1,6% (n = 1), в группе 2 не использовались вовсе, тогда как в группе 3 более четверти пациентов (25%) получали вазопрессоры при поступлении. При поступлении статистически значимых различий в частоте применения антибактериальных и противовирусных препаратов между группами не выявлено. Так, частота применения противовирусных препаратов при поступлении повторяет картину, полученную для этой терапии пациентами до госпитализации. В группах 1 и 3 эти частоты примерно одинаковые, а в группе 2 существенно ниже. Антибактериальная терапия при поступлении чаще всего назначалась пациентам группы 1 – 27% (n = 17), а реже всего – пациентам группы 3 – 13,3% (n = 4). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) чаще всего использовались в группе 2 – 45,2% (n = 14), в группе 1 этот показатель был значительно ниже – 25,4% (n = 16).

Различия в использовании медицинских устройств, установленных с целью диагностики и комплексной интенсивной терапии у пациентов при поступлении между тремя исследуемыми группами достигли статистической значимости. ЦВК чаще всего устанавливался у пациентов в группе 3 – 73,3% (n = 22), что было статистически значимо по сравнению с группами 1 – 47,6% (n = 30) и 2 – 38,7% (n = 12), $p$ = 0,017. Уретральный катетер был установлен практически всем пациентам группы 3 – 93,3% (n = 28), тогда как в группах 1 и 2 этот показатель составлял 63,5% (n = 40) и 77,4% (n = 24) соответственно *(p* = 0,008), рисунок 28.

Антибактериальная терапия при поступлении была назначена почти с одинаковой частотой у пациентов во всех исследуемых группах, отдельные классы антибиотиков также были назначены с примерно одинаковой частотой, такие как ингибиторзащищенные аминопенициллины, ингибиторзащищенные цефалоспорины.

Обращает на себя ряд вмешательств, встречаемость которых не достигла статистической значимости, однако заметно разнится между группами.

Различия частот в использовании антибиотиков группы фторхинолонов у пациентов между группами не достигли статистической значимости на данной выборке, однако они заметно отличаются у пациентов в исследуемых группах. Частота использования фторхинолонов была выше в группе 2 – 22,6% (n = 7), превышая этот показатель в группах 1 – 9,5% (n = 6) и 3 – 6,7% (n = 2). Применение карбапенемов II класса варьировало от 18,8% (n = 12) в группе 1 до 26,7% (n = 8) в группе 3.

В группе 3 более половины пациентов 53,3% (n = 16) были интубированы и переведены на ИВЛ при поступлении. В группах 1 и 2 этот показатель составлял около трети пациентов, но различия не достигли статистической значимости *(p* = 0,127). Частота выполненных бронхоскопий была выше у пациентов в группе 3 23,3% (n = 7), нежели чем в группах 1 – 9,5% (n = 6) и 2 – 12,9% (n = 4). Однако различия не были статистически значимыми *(p* = 0,192) (рис. 32).

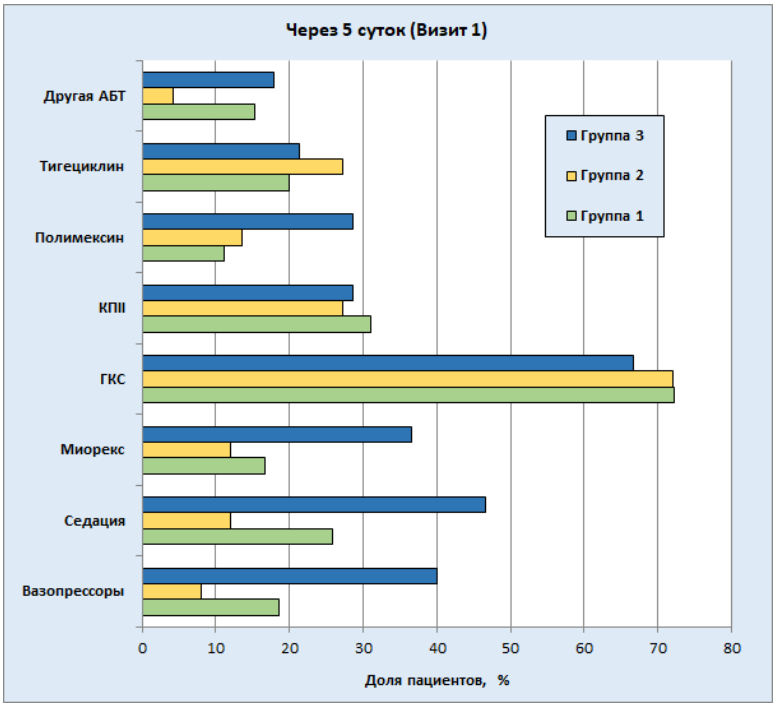



**Рисунок 32** – Распределение различных методов терапии при поступлении между тремя исследуемыми группами

Сравнительный анализ терапии у пациентов во всех исследуемых группах спустя 5 суток госпитализации свидетельствует о том, что частоты применения вазопрессорных препаратов *(p* = 0,012*)*, седативных средств *(p* = 0,015*)* и миорелаксантов *(p* = 0,044*)* имели статистически значимые различия между группами. Частота назначений глюкокортикостероидов, тигециклина и карбапенемов II класса существенно не различалась во всех группах. Полимиксин назначался примерно с одинаковой частотой пациентам группы 1 – 11,1% (n = 5) и группы 2 – 13,6% (n = 3). В группе 3 полимиксин применялся более чем в 2 раза чаще – 28,6% (n = 8), но различия не достигли статистической значимости *(p* = 0,138). Частота встречаемости у пациентов других классов антибиотиков, которые не учитывались в рамках данного исследования, спустя 5 суток госпитализации, использовались примерно с одинаковой частотой у пациентов в группах 1 и 3. В группе 2 наоборот, частота не учитываемых в исследовании антибиотиков была примерно в 4 раза ниже, чем в других группах (рис. 33).

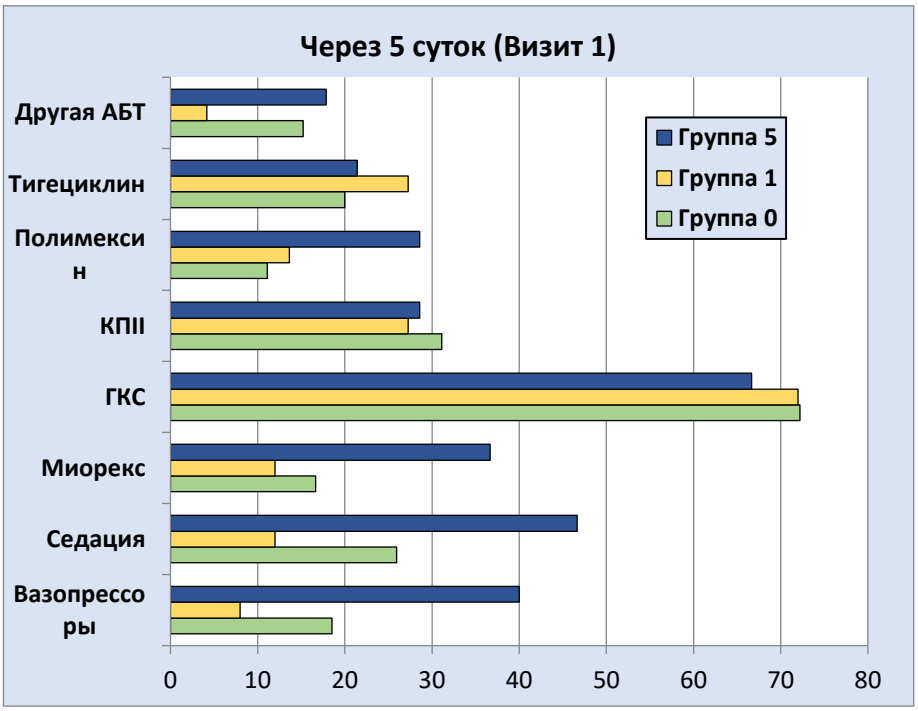



**Рисунок 33** – Сравнение встречаемости различных методов терапии через 5 суток между тремя исследуемыми группами

Число пациентов, не нуждающихся в респираторной поддержке, практически не изменилось в группах 1 и 2, но несколько снизилось в группе 3. ТО через назальные канюли или лицевую маску постепенно снижалась к пятому дню госпитализации во всех группах. ВПНО демонстрировала различную динамику:

- В группе 1 отмечено небольшое снижение.
- В группе 2 частота применения выросла с 0% до 8%.
- В группе 3 частота ВПНО снизилась почти в 7 раз (с 20% до 3%).

Частота применения НИВЛ оставалась сопоставимой во всех группах и существенно не изменялась в течение периода наблюдения.

Частота использования инвазивной ИВЛ значительно увеличилась у пациентов в исследуемых группах ко второму визиту. У пациентов групп 1 и 3 частота ИВЛ выросла в два раза, а в группе 2 этот показатель увеличился в 10 раз (табл. 35).

**Таблица 35** – Сравнение распространенности методов респираторной терапии при поступлении и через 5 суток у пациентов между тремя исследуемыми группами

| Метод респираторной терапии | Визит | Группа 1 (%) | Группа 2 (%) | Группа 3 (%) |
|---|---|---|---|---|
| Без О2 | 1 | 12,7 | 16,1 | 10,0 |
| | 2 | 11,1 | 16,0 | 6,7 |
| Традиционная оксигенотерапия | 1 | 71,4 | 71,0 | 46,7 |
| | 2 | 61,1 | 56,0 | 40,0 |
| Высокопоточная назальная оксигенотерапия | 1 | 11,1 | 0,0 | 20,0 |
| | 2 | 7,4 | 8,0 | 3,3 |
| Неинвазивная вентиляция легких | 1 | 3,2 | 6,5 | 3,3 |
| | 2 | 3,7 | 8,0 | 3,3 |
| Искусственная вентиляция легких | 1 | 1,6 | 6,5 | 20,0 |
| | 2 | 16,7 | 12,0 | 46,7 |

Распределение частоты применения различных методов респираторной поддержки у пациентов при поступлении в ОРИТ выявило статистически значимые различия между группами, прежде всего в отношении использования ВПНО и ИВЛ ($p$ = 0,009). В группе 2 при поступлении ВПНО не применялась, тогда как в группе 3 данный метод использовался в два раза чаще по сравнению с группой 1. ИВЛ на момент госпитализации была зарегистрирована только у одного пациента группы 1 (1,6%), тогда как в группе 2 каждый пятый пациент (20%) находился на ИВЛ при поступлении. При этом суммарные различия в частоте применения методов респираторной поддержки между группами не достигли статистической значимости ($p$ = 0,100), хотя использование отдельных методов заметно варьировало.

К пятому дню наблюдения частота применения ИВЛ в группе 3 увеличилась до 46,7%, тогда как в остальных группах данный показатель оставался существенно ниже. Напротив, стандартная оксигенотерапия к пятому дню чаще применялась у пациентов групп 1 и 2 (61,1% и 56% соответственно), тогда как в группе 3 её использование составляло 40% (табл. 36).

**Таблица 36** – Сравнение частот методов терапии при поступлении в ОРИТ и спустя 5 суток госпитализации между исследуемыми группами пациентов

| Вид респираторной терапии | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | *p* |
|---|---|---|---|---|
| При поступлении в ОРИТ | | | | |
| Без кислородной поддержки | 12,7 | 16,1 | 10,0 | *0,009* |
| Традиционная оксигенотерапия | 71,4 | 71,0 | 46,7 | |
| Высокопоточная назальная оксигенотерапия | 11,1 | 0,0 | 20,0 | |
| Неинвазивная вентиляция легких | 3,2 | 6,5 | 3,3 | |
| Искусственная вентиляция легких | 1,6 | 6,5 | 20,0 | |
| Спустя 5 суток госпитализации | | | | |
| Без кислородной поддержки | 11,1 | 16,0 | 6,7 | *0,100* |
| Традиционная оксигенотерапия | 61,1 | 56,0 | 40,0 | |
| Высокопоточная назальная оксигенотерапия | 7,4 | 8,0 | 3,3 | |
| Неинвазивная вентиляция легких | 3,7 | 8,0 | 3,3 | |
| Искусственная вентиляция легких | 16,7 | 12,0 | 46,7 | |

### 3.3.3. Колонизация кишечника пациентов CPE и спектр генетических маркеров резистентности

В исследование включены пациенты, госпитализированные в ОРИТ, у которых при ПЦР-исследовании микробиоты кишечника выявлены карбапенемазы, что свидетельствовало о колонизации штаммами CRE (пациенты групп 2 и 3). Было выполнено исследование распространенности и динамики карбапенемаз в микробиоте кишечника на разных этапах наблюдения.

В группу 2 на исходном этапе исследования были включены 31 пациент. К пятым суткам данные сохранялись только для 20 пациентов, поскольку часть

участников выбыла из исследования. Расчёт частот выполнялся с учётом фактического числа пациентов на каждом этапе наблюдения. На этапе поступления наиболее часто выявлялся фермент OXA-48, обнаруженный у 16 из 31 пациента (51,6%). По частоте далее следовал NDM, выявленный у 11 пациентов (35,5%). Однако через 5 суток госпитализации в ОРИТ лидирующую позицию занял NDM, распространенность которого составила 50% (n = 10), тогда как распространенность OXA - 48 снизилась до 30% (n = 6), (табл. 37).

**Таблица 37** – Встречаемость карбапенемаз у пациентов ОРИТ при поступлении и спустя 5 суток госпитализации

| Наименование карбапенемазы | При поступлении | | Через 5 суток | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| ПЦР | 31 | 100,0 | 23 | 74,2 |
| KPC | 4 | 12,9 | 4 | 20,0 |
| OXA - 48 | 16 | 51,6 | 6 | 30,0 |
| NDM | 11 | 35,5 | 10 | 50,0 |

Эти изменения объясняются значительным снижением OXA - 48 у первично колонизированных пациентов из группы 2, в то время как частота NDM оставалась стабильной. Абсолютное число выявлений KPC не изменилось, но его относительная частота возросла за счет уменьшения общего числа пациентов к пятому дню.

Сравнительный анализ частот между этапами наблюдения показал отсутствие статистически значимых различий для большинства генов.

Максимальное количество генов устойчивости, выявленных у одного пациента, составило 4 на момент поступления и 5 через пятые сутки. При поступлении у всех пациентов был обнаружен хотя бы один ген, однако через 5 суток более половины обследованных (9 из 20) не имели никаких генов устойчивости. Число пациентов с 1–2 генами значительно уменьшилось, тогда как количество пациентов с 3 и более генами практически не изменилось (табл. 38).

**Таблица 38** – Распределение пациентов по числу одновременно обнаруженных генов устойчивости при поступлении в ОРИТ и спустя 5 суток госпитализации

| Количество генов | Визит 1 | Визит 2 | *p* |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 9 (45,0) | *<0,0001* |
| 1 | 20 (64,5) | 4 (20,0) | *0,002* |
| 2 | 8 (25,8) | 3 (15,0) | *0,397* |
| 3 | 1 (3,2) | 2 (10,0) | *0,318* |
| 4 | 2 (6,5) | 1 (5,0) | *0,826* |
| 5 | 0 | 1 (5,0) | *0,213* |

Анализ вариантов сочетаний генов показал, что на момент поступления наиболее распространенным был OXA-48, который был выявлен у 7 пациентов. Через 5 суток он не был обнаружен у пациентов, колонизированных только этим геном. NDM, напротив, был единственным геном у 5 пациентов на момент поступления и у 3 пациентов через 5 суток.

Наиболее частым сочетанием генов на момент поступления была комбинация OXA-48 + NDM, выявленная у 4 пациентов. Через 5 суток их число сократилось вдвое. К пятому дню появились несколько новых сочетаний генов, которые отсутствовали на момент поступления: OXA - 51+ NDM + OXA-40 (n = 2), KPC + NDM + OXA- 48 + VIM (n = 1), KPC + NDM + OXA-48 + OXA-23 + OXA - 51 (n = 1).

Всего в группе пациентов было выявлено 16 различных комбинаций генов устойчивости (табл. 39).

**Таблица 39** – Сочетание генов устойчивости в микробиоте кишечника у пациентов 2 группы

| Наименование | Визит 1 | Визит 2 | Число генов |
|---|---|---|---|
| OXA - 48 | 7 | 0 | 1 |
| NDM | 5 | 3 | 1 |
| OXA-58 | 2 | 0 | 1 |
| KPC | 1 | 1 | 1 |
| OXA - 48 +NDM | 4 | 2 | 2 |
| OXA - 48 + KPC | 2 | 0 | 2 |
| OXA - 48 + OXA - 40 | 1 | 0 | 2 |
| KPC + NDM | 0 | 1 | 2 |
| OXA – 51 + NDM + OXA - 40 | 0 | 2 | 3 |
| OXA – 51 + KPC+ OXA-23 | 1 | 0 | 3 |
| OXA – 51 + NDM + OXA - 48 +OXA-23 | 2 | 0 | 4 |
| KPC + NDM + OXA - 48+ VIM | 0 | 1 | 4 |
| KPC + NDM + OXA - 48 + OXA-23 + OXA - 51 | 0 | 1 | 5 |
| нет | 0 | 9 | --- |
| Всего вариантов | 16 | --- | --- |
| Всего пациентов | 31 | --- | --- |

У пациентов, микробиота кишечника которых оказалась колонизированной штаммами CPE спустя 5 суток госпитализации, частота встречаемости большинства генов составляла 40% и выше (рис. 34).

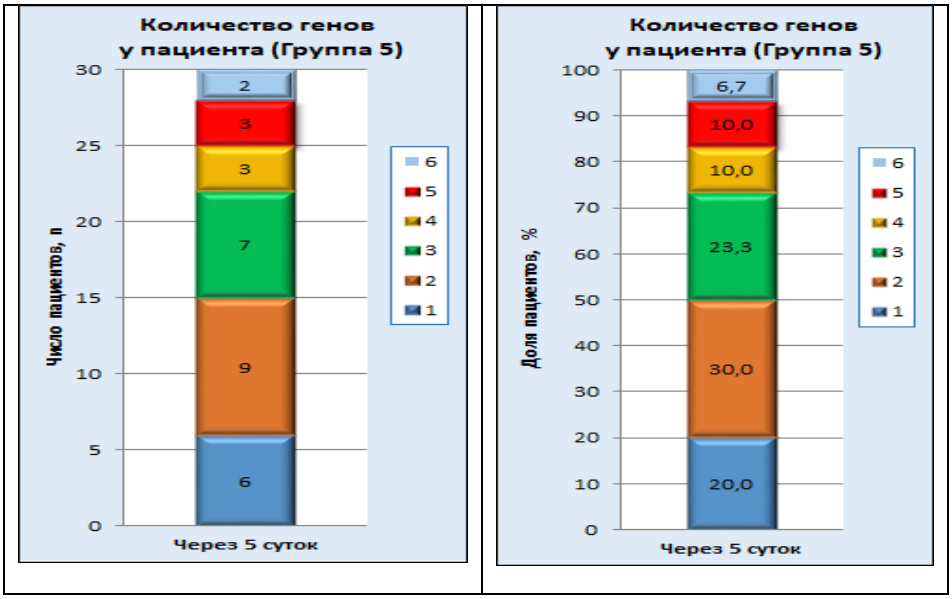



**Рисунок 34** – Распределение пациентов по числу одновременно обнаруженных генов устойчивости

Большинство пациентов имели 2 и более генов устойчивости в микробиоте кишечника. Наиболее частым сочетанием карбапенемаз было OXA-48 + NDM (n = 4). Наличие одного гена встречалось реже, но наиболее часто это были либо OXA-48, либо KPC.

Сравнительный анализ частот генов у пациентов между группами показал, что у пациентов в группе 3 частоты всех генов устойчивости оказались либо выше, либо сопоставимы с таковыми у пациентов группы 2 (табл. 40).

**Таблица 40** – Распространенность генов устойчивости в группах 2 и 3 через 5 суток госпитализации

| Наименование бета-лактамазы | Группа 2 | Группа 3 | *p* |
|---|---|---|---|
| ПЦР | 100,0 | 96,7 | *0,312* |
| KPC | 12,9 | 40,0 | *0,013* |
| OXA - 48 | 51,6 | 70,0 | *0,145* |
| OXA - 40 | 3,2 | 39,1 | *0,0006* |
| OXA-58 | 6,5 | 3,3 | *0,567* |
| OXA-23 | 25,8 | 30,0 | *0,717* |
| VIM | 0,0 | 3,3 | *0,312* |
| NDM | 35,5 | 56,7 | *0,100* |
| OXA - 51 | 16,1 | 46,7 | *0,011* |

Статистически значимые различия были зафиксированы для следующих генов: KPC (в 3 раза выше в группе 3), OXA-40 (в 10 раз выше), ДНК *A. baumannii* (почти в 3 раза выше). Статистически значимых различий в распространённости NDM между группами не выявлено. При этом в группе 3 частота NDM была почти в два раза выше. Риск наличия более 2 генов одновременно был существенно выше у пациентов в группе 3 по сравнению с первично колонизированными пациентами из группы 2 (ОШ = 4, p <0,05) (табл. 41).

**Таблица 41** – Сравнение встречаемости у пациентов более 2 генов одновременно через 5 суток между группами 2 и 3

| Число генов у 1 пациента | >2 | <=2 | ОШ [95%ДИ] |
|---|---|---|---|
| Группа 3 | 15 | 15 | 4,0 [1,1; 14,8] $p$ = 0,038 |
| Группа 2 | 4 | 16 | |
| Всего | 19 | 31 | |

### 3.3.4. Факторы риска колонизации кишечника у пациентов на догоспитальном этапе (однофакторный и многофакторный анализ)

Для оценки факторов, ассоциированных с риском первичной колонизации, был проведен сравнительный анализ однофакторных и многофакторных моделей с применением логистической регрессии. Результаты анализа факторов, ассоциированных с первичной колонизацией, частично были опубликованы ранее в работе [31]. В диссертации они представлены в интегрированном виде с последующим расширением интерпретации и оценкой клинического значения полученных закономерностей.

Результаты, представленные в таблице 42, показывают, что в анализируемой выборке статистически значимую связь с первичной колонизацией продемонстрировали пол пациента и факт госпитализации в течение предшествующих 3 месяцев.

По результатам многофакторного анализа установлено, что мужской пол и наличие госпитализации в течение предшествующих 3 месяцев являются независимыми факторами, ассоциированными с повышенной вероятностью первичной колонизации кишечника штаммами CPE при поступлении в ОРИТ. Указанные переменные сохраняли статистическую значимость после учета взаимного влияния включенных признаков.

Однофакторный анализ также выявил ряд дополнительных признаков, ассоциированных с первичной колонизацией, однако после включения в многофакторную модель они утратили статистическую значимость, что, вероятно, связано с их тесной связью с основными предикторами. К числу таких факторов относились предшествующая антибактериальная терапия, госпитализация в течение последних 6 месяцев и применение глюкокортикостероидов до госпитализации (табл. 42) [31].

**Таблица 42** – Результаты однофакторного и многофакторного анализа факторов, связанных с риском первичной колонизации[31]

| Показатели | Однофакторный анализ | | | Многофакторный анализ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ОШ | 95%ДИ | *p* | ОШ | 95%ДИ | *P* |
| Пол | 0,31 | [0,13; 0,74] | *0,009* | 0,23 | [0,08; 0,71] | *0,010* |
| Возраст (1 год) | 1,00 | [0,97; 1,03] | *0,788* | 1,01 | [0,98; 1,05] | *0,462* |
| Госпитализация в предшествующие 3 месяца | 5,87 | [2,08; 16,59] | *0,0008* | 19,49 | [2,13; 178,54] | *0,009* |
| Госпитализация в предшествующие 6 месяцев | 2,72 | [0,92; 7,99] | *0,071* | 0,23 | [0,02; 2,17] | *0,200* |
| Предшествующая антибактериальная терапия | 2,46 | [1,00; 6,06] | *0,051* | 2,86 | [0,68; 11,95] | *0,149* |
| Ингибиторозащищенные аминопенициллины до госпитализации | 0,89 | [0,23; 3,43] | *0,866* | 0,53 | [0,07; 3,89] | *0,528* |
| Фторхинолоны до госпитализации | 1,00 | [0,19; 5,19] | *1,000* | | | |
| Уретральный катетер до госпитализации | 3,29 | [0,77; 14,02] | *0,107* | 0,64 | [0,08;5,45] | *0,691* |
| Глюкокортикостероиды и цитостатики во время госпитализации | 1,82 | [0,49; 6,77] | *0,367* | 0,38 | [0,06; 2,30] | *0,292* |
| Сопутствующие заболевания | 0,76 | [0,18; 3,10] | *0,704* | 0,46 | [0,0; 2,33] | *0,347* |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Глюкокортикостероиды до госпитализации | 4,44 | [0,94; 20,87] | *0,061* | 2,29 | [0,35; 15,05] | *0,390* |
| Противовирусные препараты до госпитализации | 0,62 | [0,19; 2,01] | *0,419* | 0,91 | [0,21; 3,94] | *0,900* |

С целью построения окончательной прогностической модели была использована пошаговая логистическая регрессия с последовательным исключением переменных, не вносящих значимого вклада в качество модели. Отбор параметров осуществлялся на основании критерия Акаике. Итоговая модель подтвердила ведущую роль пола пациента и госпитализации в течение предшествующих 3 месяцев как независимых факторов, связанных с первичной колонизацией, тогда как предшествующая антибактериальная терапия сохраняла клиническую значимость, но не достигала статистической значимости в окончательной модели (табл. 43) [31].

**Таблица 43** – Связь исследуемых факторов с риском первичной колонизации [31]

| Показатель | ОШ | 95%ДИ | *p* |
|---|---|---|---|
| Пол мужской | 0,28 | [0,11; 0,74] | *p = 0,010* |
| Госпитализация в предшествующие 3 месяца | 4,22 | [1,38; 12,9] | *p = 0,011* |
| Предшествующая антибактериальная терапия | 2,23 | [0,76; 6,54] | *p = 0,145* |

Окончательная модель показала, что вероятность первичной колонизации статистически значимо выше у мужчин и у пациентов, имевших стационарное лечение в течение 3 месяцев до поступления. Предшествующая антибактериальная терапия не вошла в число независимых статистически значимых предикторов, однако её наличие улучшало характеристики модели, что позволяет рассматривать данный признак как клинически значимый дополнительный фактор риска.

На основании полученных данных была составлена ориентировочная таблица для оценки риска первичной колонизации у поступающих пациентов (табл. 44).

**Таблица 44** – Средняя, минимальная и максимальная вероятность (в %) первичной колонизации у пациента

| Известны данные о пациенте | Средняя вероятность | Минимальная вероятность | Максимальная вероятность |
|---|---|---|---|
| Нет информации | 26 | 16 | 39 |
| Только пол - женский | 22 | 10 | 43 |
| Только пол - мужской | 78 | 57 | 90 |
| Только госпитализация за предшествующие 3 месяца | 81 | 58 | 93 |
| Только предшествующая антибактериальная терапия | 69 | 43 | 87 |

Таким образом, наибольший риск первичной колонизации имели пациенты, находившиеся на стационарном лечении за три месяца до госпитализации. Этот фактор остается значимым даже при отсутствии других данных о пациенте.

Помимо этого, на основании однофакторного и многофакторного анализов была получена формула прогностической модели первичной колонизации. ROC-анализ данной модели продемонстрировал пограничено удовлетворительное качество классификации: площадь под кривой составила 0,75. При пороговом значении 0,26 чувствительность модели составила 80%, специфичность - 63%.

Вместе с тем с учётом значения AUC, не превышающего 0,75, а также умеренной специфичности модель на данном этапе не может быть рекомендована к самостоятельному применению в клинической практике. Можно предположить, что для повышения качества прогноза необходимы

дополнительные данные о поступающем пациенте, не коррелирующие с вероятностью его предшествующей госпитализации и гендерным показателем (рис. 35).

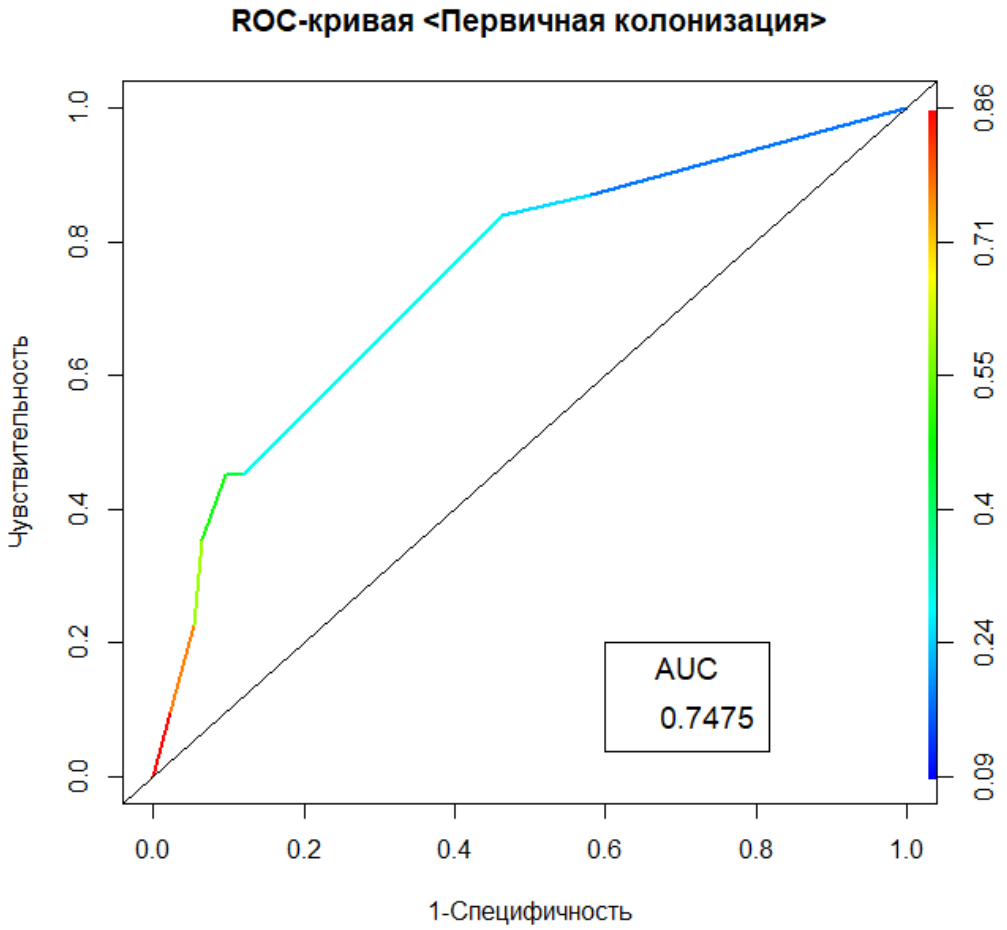



**Рисунок 35** – ROC-кривая прогностической модели вероятности колонизации кишечника пациентов карбапенемаз-продуцирующими Enterobacterales при поступлении в ОРИТ (AUC = 0,75; точка отсечения — 0,26; чувствительность — 80%; специфичность — 63%)

### 3.3.5. Выявление факторов, связанных с вторичной колонизацией через 5 суток (однофакторный и многофакторный анализ)

В проведенном исследовании событием считалась персистенция колонизации кишечника пациента через пять суток госпитализации. В связи с этим в анализ были включены все возможные факторы, которые могли повлиять на риск данного события, расположенные в хронологическом порядке (табл. 45). Учитывались только те параметры, которые предшествовали персистированию колонизации или совпадали с ней по времени, что позволило использовать их в качестве маркерных предикторов.

Таким образом, в исходный перечень факторов риска вошли:

- демографические характеристики (возраст, пол);
- анамнестические данные;
- основные клинические показатели, зафиксированные на момент госпитализации.

Дополнительно была предпринята попытка рассмотреть параметры, отмеченные на пятые сутки, исключительно как маркерные показатели, а не как факторы риска. Однако значительное количество отсутствующих данных к пятому дню привело к сокращению выборки со 124 до 68 пациентов. Данное ограничение в сочетании с высокой дисперсией данных не позволило провести полноценный анализ, так как методы и число исследуемых факторов оказались непропорциональны объему выборки.

**Таблица 45** – Анализ показателей у пациентов с включением информации о первичной колонизации

| Показатели | Однофакторный анализ | | | Многофакторный анализ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ОШ | 95%ДИ | *p* | ОШ | 95%ДИ | *p* |
| Первичная колонизация | 4,53 | [1,84; 11,15 | 0,001 | 22,20 | 4,72; 104,42 | <0,0001 |
| Женский пол | 1,43 | [0,69; 2,96] | 0,339 | 2,75 | [0,93; 8,07] | 0,067 |
| Возраст (1 год) | 1,00 | [0,97; 1,02] | 0,844 | 0,96 | [0,91; 1,01] | 0,078 |
| Госпитализация в предшествующие 3 месяца | 2,83 | [1,02; 7,84] | 0,044 | 1,88 | [0,20; 17,20] | 0,579 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Госпитализация в предшествующие 6 месяцев | 1,48 | [0,51; 4,26] | 0,470 | 1,04 | [0,12; 9,17] | 0,971 |
| Предшествующая АБТ | 2,08 | [0,88;4,92] | 0,100 | 0,47 | [0,12; 1,90] | 0,286 |
| Сопутствующие заболевания | 0,70 | [0,17; 2,92] | 0,622 | 0,41 | [0,04; 4,53] | 0,467 |
| APACHE II при поступлении | 1,04 | [0,99; 1,10] | 0,145 | 0,70 | [0,63; 0,77] | 0,467 |
| SOFA при поступлении | 1,16 | [0,99; 1,35] | 0,072 | 0,95 | [0,70; 1,29] | 0,724 |
| Респираторная терапия при поступлении | 1,63 | [1,10; 2,42] | 0,014 | 1,26 | [0,65; 2,45] | 0,496 |
| Вазопрессоры при поступлении | 13,20 | [1,59; 109,60] | 0,017 | 33,12 | [1,68; 651,45] | 0,021 |
| Компьютерная томография при поступлении | 1,15 | [0,87; 1,51] | 0,339 | 1,06 | [0,66; 1,69] | 0,808 |
| Уровень лейкоцитов при поступлении | 1,07 | [0,99; 1,15] | 0,088 | 1,04 | [0,93; 1,16] | 0,521 |
| СРБ при поступлении | 1,00 | [0,99; 1,00] | 0,233 | 1,00 | [0,99; 1,00] | 0,216 |
| Прокальцитонин при поступлении | 1,00 | [0,92; 1,08] | 0,992 | 1,01 | [0,89; 1,16] | 0,835 |
| ИВЛ при поступлении | 2,53 | [1,20; 5,34] | 0,016 | 0,61 | [0,14; 2,59] | 0,504 |
| Центральный венозный катетер при поступлении | 2,44 | [1,16; 5,13] | 0,020 | 3,49 | [0,82; 14,89] | 0,093 |
| Бронхоскопия при поступлении | 3,00 | [1,02; 8,83] | 0,044 | 2,18 | [0,48; 9,87] | 0,316 |
| Уретральный катетер при поступлении | 3,60 | [1,35; 9,58] | 0,011 | 2,72 | [0,57; 13,04] | 0,211 |
| Противовирусные препараты при поступлении | 0,55 | [0,21; 1,46] | 0,228 | 2,53 | [0,51; 12,64] | 0,253 |
| Антибактериальная терапия при поступлении | 0,47 | [0,18; 1,23] | 0,124 | 0,30 | [0,06; 1,47] | 0,140 |
| Ингибиторы протонной помпы при поступлении | 0,67 | [0,31; 1,47] | 0,921 | 0,29 | [0,08; 1,09] | 0,064 |

Для выявления наиболее информативных предикторов вторичной колонизации через 5 суток была выполнена пошаговая логистическая регрессия с исключением незначимых переменных. В качестве критерия оптимальности использовался индекс Акаике. Итоговая модель включила только 7 значимых параметров из исходных 22 (табл. 46).

**Таблица 46** – Результаты пошаговой логистической регрессии с включением информации о первичной колонизации

| Показатель | ОШ | 95%ДИ | p |
|---|---|---|---|
| Первичная колонизация | 15,64 | [4,64; 52,73] | <0,0001 |
| Женский пол | 2,51 | [0,96; 6,56] | 0,059 |
| Возраст (1 год) | 0,969 | [0,931; 1,007] | 0,112 |
| Вазопрессоры при поступлении в ОРИТ | 27,11 | [2,43; 302,11] | 0,007 |
| Уровень СРБ при поступлении в ОРИТ | 0,997 | [0,992; 1,001] | 0,162 |
| Катетеризация центральной вены при поступлении в ОРИТ | 3,56 | [1,36; 9,30] | 0,010 |
| Ингибиторы протонной помпы при поступлении в ОРИТ | 0,38 | [0,13; 1,11] | 0,077 |

Первичная колонизация увеличивала вероятность персистирующей колонизации более чем в 15 раз (ОШ = 15,64, $p$ <0,0001). Применение вазопрессоров при поступлении ассоциировалось с 27-кратным увеличением риска персистенции колонизации (ОШ = 27,11, $p$ = 0,007). Установка ЦВК увеличивала риск персистирующей колонизации в 3,5 раза (ОШ = 3,56, $p$ = 0,010). Женский пол показал тенденцию к повышенному риску (ОШ = 2,51, $p$ = 0,059). Различия в уровнях исследуемых показателей возраста пациентов и уровня СРБ не были значимыми, однако продемонстрировали умеренную прогностическую ценность на исследуемой выборке.

В нашем исследовании была предпринята попытка построения прогностической модели риска колонизации кишечника за время госпитализации. ROC-анализ прогностической модели риска колонизации микробиоты кишечника штаммами CPE за период госпитализации продемонстрировал хорошее качество классификации: площадь под кривой составила 0,81. При пороговом значении 0,48 чувствительность модели составила 84,3%, специфичность - 79,1%. Вместе с тем практическое применение данной модели может быть ограничено необходимостью одновременного учёта

7 показателей, что делает расчёт прогноза трудоёмким и времязатратным в условиях рутинной клинической практики (рис. 36).

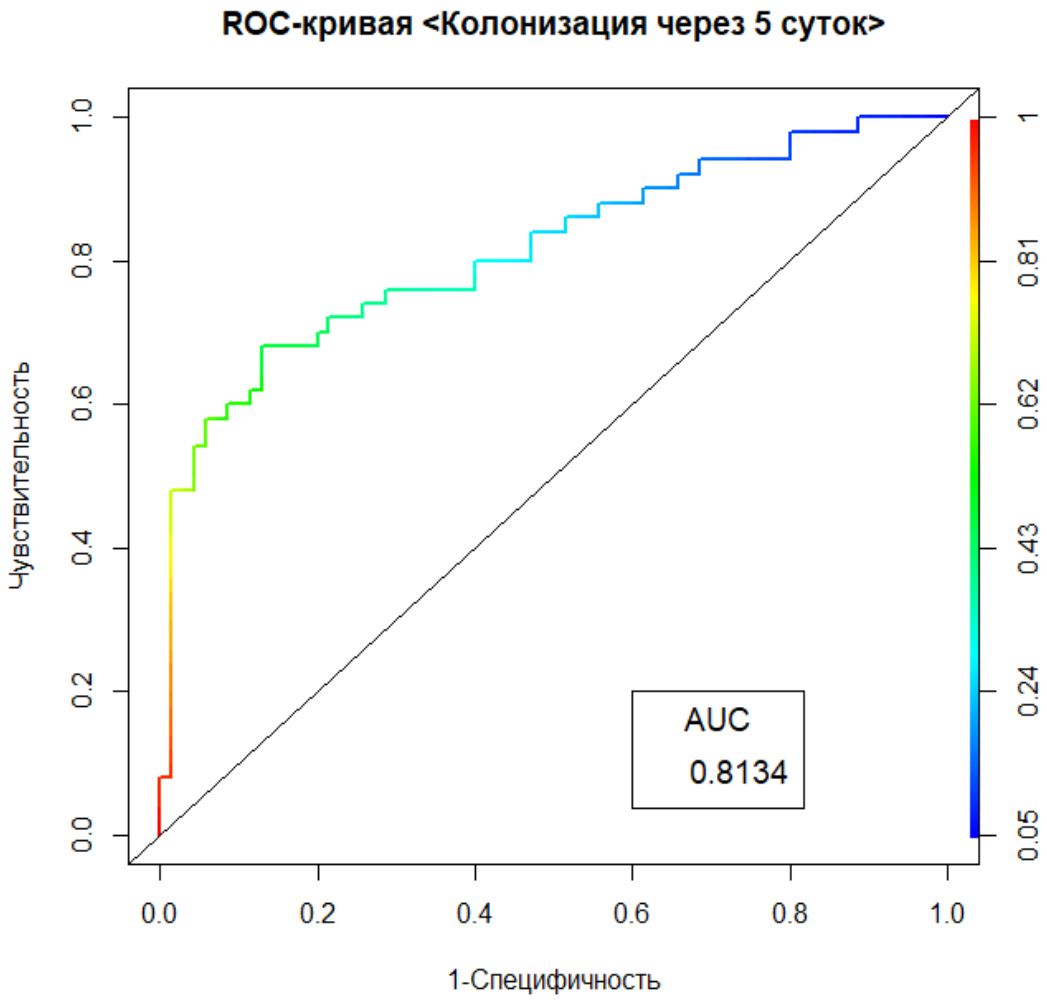



**Рисунок 36** – ROC-кривая прогностической модели риска колонизации микробиоты кишечника штаммами CPE за период госпитализации (AUC = 0,81; точка отсечения - 0,48; чувствительность - 84,3%; специфичность - 79,1%)

# ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

## 4.1 Клиническое значение микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекций у пациентов в ОРИТ для оптимизации антимикробной терапии

ОРИТ в стационаре представляют собой эпицентры сосредоточения микроорганизмов и микробных сообществ. Влияние этого разнообразия микроорганизмов на здоровье пациентов изучено недостаточно по ряду причин, важнейшей из которых, вероятно, следует считать непрекращающуюся эволюцию антибиотикорезистентности. В ОРИТ микроорганизмы способны быстро распространяться, контаминируя поверхности, оборудование и медицинский персонал. Такие факторы, как тяжесть состояния пациентов, широкое и порой неоправданное использование антибиотиков, длительность пребывания в ОРИТ, сопутствующие заболевания и многое другое предрасполагают к формированию внутренней экосистемы отделений, которая благоприятствует быстрому формированию и распространению антибиотикорезистентности у клинически значимых штаммов бактерий.

ИК представляют собой серьезную угрозу для пациентов в ОРИТ, особенно с учетом их уязвимости и различных медицинских вмешательств, проводимых в этих условиях. Согласно результатам международных исследований, более 75% случаев выявленных ИК приходится на отделения интенсивной терапии [190, 192]. Отдельно можно выделить проблему, связанную с развитием ИК у пациентов в ОРИТ после катетеризации сосудов, так называемые КАИК. Высокий уровень заболеваемости и смертности, связанный с ИК, подчеркивает необходимость строгого контроля и профилактики таких инфекций, особенно в отделениях интенсивной терапии.

Распространенность ИК значительно варьирует в зависимости от региона и уровня лечебного учреждения. Некоторые крупные международные многоцентровые исследования указывают на распространенность ИК у пациентов в ОРИТ более 25% [190].

В большинстве проводимых исследований у пациентов с ИК наблюдалась наибольшая продолжительность госпитализации в стационаре и в отделениях интенсивной терапии, что ассоциировано с высоким уровнем затрат на лечение [197]. Было продемонстрировано, что летальность при развитии ИК у пациентов в ОРИТ превышает 40%. Такой уровень летальности обусловлен высокой степенью тяжести пациентов, у которых в 30-40% случаев диагностировали сепсис или СШ [194, 201].

Выявленная нами распространенность бактериемии у пациентов ОРИТ, которая варьировалась от 28,1% до 55,6%, коррелирует с результатами крупных международных исследований [41, 51, 181].. Такие показатели демонстрируют высокую актуальность проблемы НИ в отделениях интенсивной терапии.

Выполненное нами исследование позволило провести детальный анализ структуры возбудителей бактериемий и их чувствительности к антибиотикам. Результаты исследования демонстрируют глубокие изменения в структуре возбудителей ИК, эволюцию антибиотикорезистентности на протяжении двух десятилетий и выявило тенденции, которые требуют пересмотра подходов к назначению эмпирической АБТ.

На ранних этапах исследования мы наблюдали, что в начале 2000-х годов в общей структуре случаев бактериемии значительно преобладали грамположительные возбудители, а уже спустя 10 лет отмечен неуклонный рост частоты случаев, вызванных грамотрицательными бактериями. Так, в начале исследования (2003 г.) наблюдалось доминирование в частоте выделения грамположительных микроорганизмов в общей структуре ИК у пациентов в ОРИТ, однако к 2021 году доля грамотрицательных бактерий впервые превысила 50% (52,8%).

Доля бактериемий, вызванных представителями семейства *Enterobacterales*, увеличилась с 13,2% до 37,2%, что коррелирует с мировыми тенденциями роста резистентности среди этих микроорганизмов [80, 85, 95, 152, 186, 216]. Среди наиболее клинически значимых штаммов энтеробактерий *Klebsiella pneumoniae* стала ведущим возбудителем, частота выделения которой значительно увеличилась в период исследования с 1% в 2003 г. до 24,5% в 2021 г.

Доля бактериемий, вызванных *Staphylococcus aureus*, наоборот, снизилась более чем в 2 раза за период исследования с 21% в 2003 г. до 10,9% в 2021 г. Так же было отмечено, что доля MRSA в структуре бактериемий значительно снизилась – с 78,8% (2008 г.) до 14,4% (2021 г.), что может быть связано с улучшением лечения ИК и внедрением программ управления антибиотиками в стационаре.

Доля ИК, вызванных представителями *Candida spp*., оставалась на уровне 1,0-1,6% в течение всего периода исследования, что соответствует данным о неизменной эпидемиологической роли грибковых инфекций в структуре ИК.

На протяжении исследования наблюдался значительный темп роста устойчивости клинически значимых штаммов Enterobacterales к бета-лактамным антибиотикам за счет прогрессивного распространения такого механизма устойчивости, как ферментативная инактивация за счет продукции БЛРС и карбапенемаз. Так, устойчивость к цефалоспоринам III поколения у *Klebsiella pneumoniae* повысилась с 48,2% в 2003 г. до 90,4% в 2021 г в первую очередь за счет продукции БЛРС. Например, резистентность к цефотаксиму возросла с 25% в 2003 г. до 44,7% в 2021 г. Результаты нашего исследования полностью совпадают с общемировым трендом роста устойчивости, обусловленной продукцией БЛРС. Фторхинолоны также потеряли эффективность: резистентность к этим антибиотикам у *K. pneumoniae* в нашем исследовании достигла пика 89,5% в 2021 году. Резистентность к ципрофлоксацину значительно выросла с 33,4% до 64,4%, что свидетельствует о нарастающем снижении эффективности данного класса антибиотиков. В этом исследовании

впервые выявлена резистентность *K. pneumoniae* к карбапенемам в 2008 г. (2,3% выделенных штаммов). К 2021 году 70,3% выделенных штаммов *K. pneumoniae* стали резистентными к имипенему и меропенему.

У 98% штаммов *Acinetobacter baumannii* сформировалась резистентность к карбапенемам. Устойчивость *Acinetobacter baumannii* к ампициллину-сульбактаму увеличилась с 52,2% (2003 г.) до 97,4% (2021 г.). Частота устойчивости к цефоперазону-сульбактаму возросла с 14,3% до 75,0%. Полная устойчивость к карбапенемам у большинства выделенных штаммов *Acinetobacter baumannii* достигла уровня 98,7% в 2021 году. Тигециклин и колистин остаются наиболее эффективными препаратами, однако даже к ним наблюдается рост резистентности, которая достигла 16,7% и 1,5% случаев соответственно.

Обсуждая результаты нашего исследования, стоит отметить, что за последние 18 лет произошли значительные изменения в структуре возбудителей ИК в ОРИТ. Доля грамотрицательных бактерий возросла более чем в 2 раза, а *Klebsiella pneumoniae* стала ведущим возбудителем бактериемий не только среди представителей *Enterobacterales*, но и среди всех клинически значимых штаммов грамотрицательных бактерий. Основным механизмом устойчивости выделенных штаммов *K. pneumoniae* у пациентов в ОРИТ являлась ферментативная инактивация: 73,8% штаммов продуцировали карбапенемазу OXA-48, 6,2% штаммов продуцировали KPC, 1,5% штаммов продуцировали металло-бета-лактамазу NDM. Сочетание карбапенемаз (NDM + OXA-48) выявлено у 15,4% штаммов. Все штаммы *A. baumannii* продуцировали карбапенемазу OXA-40.

Таким образом, результаты нашей работы полностью подтверждают стремительный рост устойчивости к антибиотикам по всему миру. Это обуславливает критическую необходимость пересмотра стратегий антибиотикотерапии, особенно в отделениях с высоким риском селекции и распространения высокоустойчивых штаммов. Наблюдается стремительная

потеря эффективности антибиотиков группы карбапенемов, что требует внедрения ранних методов диагностики и новых схем антибиотикотерапии.

Несмотря на то, что полимиксин и тигециклин продолжают использоваться как альтернативные препараты в случаях, когда применение бета-лактамных антибиотиков ограничено, однако устойчивость к ним ежегодно растет [37, 117]. Внедрение программ СКАТ в ОРИТ – необходимая мера для предотвращения дальнейшего роста и распространения антибиотикорезистентности [97, 102, 119, 146, 164, 181].

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные подчеркивают необходимость раннего выявления резистентных штаммов, оптимизации эмпирической АБТ и разработки новых подходов к борьбе с ИК у пациентов ОРИТ.

## 4.2. Клиническое значение инфекций, вызванных штаммами CRE/CSE у пациентов, госпитализированных в ОРИТ

Краеугольным камнем инфекционного контроля антибиотикорезистентности в ОРИТ является мытье рук и правильное использование перчаток. Результаты выполненного нами исследования представляют важный вклад в понимание клинических характеристик и прогноза у пациентов с инфекциями, вызванными штаммами CRE и CSE.

Полученные результаты позволяют оценить влияние антимикробной резистентности на течение заболевания, выбор терапевтической стратегии и клинические исходы у пациентов в критическом состоянии.

Факт, что более 70% ИК в нашем исследовании были вызваны штаммами CRE, подчеркивает катастрофический уровень распространения резистентных бактерий в ОРИТ [41, 51].

Несмотря на существующие меры инфекционного контроля, 80% случаев CRE-инфекций в исследовании имели внутрибольничное происхождение, что подтверждает гипотезу о госпитальной циркуляции данных патогенов. Эта

проблема требует пересмотра стратегии профилактики ВБИ в отделениях интенсивной терапии, так как распространенность CRE-инфекций крайне высока и даже превышает средние показатели во многих европейских странах. В одном из крупных европейских исследований Piotrowski et al., 2024 свидетельствуют о высоком уровне распространенности НИ, вызванных штаммами CRE, в странах Восточной Европы. При этом наиболее эндемичными странами по распространению CRE-инфекций стали Болгария (83,7%), Хорватия (47,9%), Греция (49,4%), и Сербия (62,3%), при этом наименьшая частота CRE-инфекций наблюдалась в Венгрии (1,8%), Польше (9,4%) и Румынии (18,0%) [159]. В Италии уровень распространения НИ так же находится на крайне высоком уровне [158, 208]. Результаты отечественных исследований демонстрируют значительный разброс по распространенности инфекций, вызванных карбапенем-устойчивыми возбудителями у пациентов ОРИТ, от 10 до 85%, при этом наблюдается устойчивый тренд в сторону роста резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к антибиотикам различных классов [4, 12, 24, 199]. Во многом это зависит от социально-экономического уровня региона РФ, уровня оснащения и возможностей микробиологической и молекулярно-генетической диагностики клиник.

Проблема высокой распространенности CRE-инфекций у пациентов ОРИТ усугубляется тем, что в этой когорте пациентов-значительно выше длительность госпитализации как в ОРИТ, так и в стационаре в целом. Дополнительно у них более выражены явления ПОН и выше потребность в инвазивных медицинских вмешательствах, что делает пациентов этой группы уязвимыми к суперинфекциям и ухудшает прогноз [15, 40, 68, 187].

Анализ оценки по интегральным шкалам (SOFA, APACHE II, PBS) подтвердил, что пациенты в ОРИТ с инфекциями, вызванными карбапенем-резистентными штаммами, находятся в более тяжелом состоянии. Этот факт важен с точки зрения раннего прогнозирования исходов, поскольку уровень тяжести при поступлении уже может служить основанием для принятия более агрессивных терапевтических решений.

В группе CRE медиана по шкале SOFA составила 8 баллов, тогда как в группе CSE она составила 5 ($p$ = 0,019). Показатель PBS при CRE превышал аналогичный показатель в группе CSE в 1,5 раза. Частота развития ОДН достигала 85% при CRE и 72% в группе CSE. Эти различия объясняются не только тяжестью состояния при поступлении, но и более высокой частотой развития СШ, ПОН и потребности в респираторной терапии [75, 109, 128, 162].

Сопоставимая летальность в группах CRE и CSE позволяет предположить влияние образовательных программ, локальных протоколов и клинических рекомендаций на тактику ведения пациентов и выбор антибактериальной терапии в условиях ОРИТ. В то же время выживаемость наиболее тяжёлых пациентов с CRE-инфекциями достигается за счёт более продолжительного и интенсивного лечения, что сопровождается повышенным риском суперинфекций и селекции штаммов энтеробактерий с экстремальной лекарственной устойчивостью.

Сопутствующая патология имеет существенное значение для прогноза пациентов, особенно в условиях отделений интенсивной терапии. В исследуемой выборке статистически значимых различий между группами CRE и CSE по большинству заболеваний не получено. При этом онкологические заболевания и хроническая болезнь почек чаще регистрировались у пациентов с CSE-инфекциями, что может отражать более высокую долю внебольничных случаев в данной группе. В группе CRE чаще отмечалась алкогольная зависимость, что может быть связано с особенностями социального статуса и образа жизни пациентов, а также с потенциальной задержкой обращения за медицинской помощью. У пациентов, у которых впоследствии развивались нозокомиальные инфекции, в качестве причины госпитализации в 5 раз чаще выступала тяжёлая сочетанная травма, что сопровождалось более длительным лечением в ОРИТ.

Наиболее важный аспект выполненного нами исследования касался анализа адекватности проводимой АБТ. Результаты нашего исследования показали крайне низкий уровень адекватного подбора антибиотиков у пациентов с инфекциями, обусловленными клинически значимыми карбапенем-

резистентными штаммами энтеробактерий. Оказалось, что только 15,2% пациентов в ОРИТ получили адекватную эмпирическую и целенаправленную терапию, а более 70% пациентов с CRE-инфекциями получали неадекватную терапию на всех этапах лечения. Это указывает на фундаментальные проблемы, связанные с эмпирическим назначением антибиотиков у пациентов с тяжелыми инфекциями в ОРИТ. Факт того, что в группе пациентов с CRE-инфекциями практически отсутствовало применение полимиксина, вызывает вопросы о доступности современных препаратов и их внедрении в клиническую практику [39, 92].

Обсуждая результаты нашего исследования, стоит подчеркнуть, что полученные в исследовании данные подтверждают необходимость разработки локальных алгоритмов раннего назначения антибиотиков, более активного применения комбинированных схем терапии, включая карбапенемы в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз и полимиксины, строгого контроля за использованием антибиотиков для предотвращения дальнейшего роста резистентности [43, 105, 106, 116, 209].

Анализ частоты применения инвазивных методов лечения в нашем исследовании продемонстрировал крайне высокую частоту катетеризации магистральных вен (ЦВК), ИВЛ и процедур гемодиализа в группе пациентов с CRE-инфекциями. ИВЛ требовалась у 87% пациентов с CRE против 34% с CSE ($p < 0,0001$). Частота катетеризации мочевого пузыря составила 93,2% против 52,5% в группах с CRE и CSE-инфекциями соответственно ($p < 0,0001$). Применение процедур гемодиализа было в 3 раза выше в группе пациентов с CRE-инфекциями.

Инфекции, обусловленные штаммами CRE, развиваются преимущественно у пациентов с более тяжёлым исходным состоянием, что определяет их повышенный риск формирования внебольничных инфекций.

## 4.3. Колонизация слизистой оболочки штаммами Enterobacterales, способных к продукции карбапенемаз у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Современная интенсивная терапия сталкивается с одной из наиболее серьезных проблем – распространением CPE среди пациентов ОРИТ. Эти микроорганизмы не только в свое время утратили чувствительность к одному из самых мощных классов антибиотиков, но в настоящий момент демонстрируют способность к быстрой колонизации и передаче резистентности среди госпитализированных пациентов.

В последние годы отмечается рост числа инфекций в ОРИТ, связанных с мультирезистентными штаммами, что сопровождается ограничением возможностей антимикробной терапии у пациентов в критических состояниях. В этих условиях возрастает значимость выявления факторов риска и предикторов раннего развития нозокомиальных инфекций. Одним из приоритетных направлений в исследованиях данной проблемы отведено изучению микробиоты кишечника у пациентов, поступающих или уже госпитализированных в ОРИТ [132, 202].

Важно упомянуть, что распространенность колонизации кишечника у пациентов ОРИТ штаммами CPE может значительно различаться в зависимости от региона и уровня социально-экономического развития. Отмечено, что в странах с низким уровнем доходов частота колонизации кишечника штаммами CPE достигает 55,9%. Другие крупные эпидемиологические исследования у здоровых взрослых в 6 азиатских странах показали, что общая частота колонизации кишечника штаммами CPE достигла 60% [101, 123]. Исследования по распространенности госпитальной колонизации микробиоты кишечника штаммами CPE показали, что в клиниках США этот показатель составляет около 23%, а в больницах Австралии – от 6 до 19% [101, 134].

Анализ результатов нашей работы показывает, что на момент госпитализации в ОРИТ значительная часть пациентов уже имела колонизацию микробиоты кишечника штаммами CPE, и это подтверждает гипотезу о наличии предшествующих факторов риска. В нашем исследовании такие показатели, как мужской пол, предшествующая госпитализация на протяжении последних 3 месяцев и прием антибиотиков стали основными факторами риска носительства штаммов CPE в микробиоте кишечника. Различия по показателям предшествующего применения антибиотиков в анализируемой выборке статистической значимости не достигли. Сходные факторы риска ранее были продемонстрированы в других исследованиях [52]. Помимо этого, предшествующий прием антибиотиков в большинстве опубликованных работ выступает одним из основных факторов риска носительства штаммов CPE с МЛУ на догоспитальном этапе [198]. На основании исследования Консорциума по устойчивости к карбапенемам у *Klebsiella pneumoniae* и других энтеробактерий (CRACKLE), проведенного в Огайо (США), факторы риска колонизации CRE включают следующие: женский пол, пожилой возраст, предыдущее лечение антибиотиками, пребывание в медицинских учреждениях, дополнительные заболевания, поездки в эндемичные регионы, наличие инвазивных устройств и дренажей [166, 183, 184]. В исследованиях, выполненных у пациентов с инфекцией штаммами *Klebsiella pneumoniae*, было показано, что мужской пол, пожилой возраст, диализ, состояние после трансплантации, хронические заболевания печени и онкологические заболевания являются факторами, которые предрасполагают к развитию инфекции [138]. Дополнительные факторы риска инфекции CPE включают наличие имплантируемых медицинских устройств у пациента, проведение процедур гемодиализа, сопутствующие заболевания среди которых значительную роль играет СД и предшествующие эндоскопические процедуры [129, 142, 177, 217].

Обсуждая результаты нашей работы, стоит отметить, что наиболее значимым явлением представляется рост частоты персистирующей колонизации к 5 суткам пребывания в ОРИТ. Согласно полученному опыту, многие пациенты, поступавшие с первоначально «чистой» микробиотой кишечника, в процессе стационарного лечения приобретали резистентные штаммы. Это свидетельствует о нескольких фундаментальных проблемах:

– Наличие скрытого резервуара CPE в отделениях интенсивной терапии, что требует пересмотра подхода к инфекционному контролю.

– Недостаточная эффективность стандартных профилактических мер, направленных на предотвращение перекрестной передачи резистентных штаммов с МЛУ среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ.

– Высокая вероятность колонизации у пациентов с тяжелым течением заболевания, что подтверждается более высокой частотой поздней колонизации у пациентов, получавших вазопрессоры, инвазивную ИВЛ и инвазивные медицинские процедуры.

Таким образом, колонизация CPE в стационаре – это не неизбежность, а следствие недостаточного контроля за факторами риска.

Полученные результаты в нашем исследовании подтверждают, что некоторые клинические характеристики пациентов изначально предрасполагают к колонизации CPE.

Стоит так же отметить, что среди полученных результатов в нашем исследовании еще одним важным аспектом является анализ связи между тяжестью состояния пациента и вероятностью вторичной колонизации.

У пациентов, получавших вазопрессорную поддержку и находившихся на ИВЛ, вероятность поздней колонизации была существенно выше. Полученные данные указывают на возможную роль отдельных компонентов интенсивной терапии в формировании колонизации кишечной микробиоты резистентными

штаммами энтеробактерий у пациентов ОРИТ. Этот процесс может быть объяснен несколькими механизмами:

– Нарушение барьерной функции кишечника под влиянием шока и ПОН способствует проникновению резистентных микроорганизмов в системный кровоток (микробная транслокация).

– ИВЛ и другие инвазивные методы лечения создают «входные ворота» для бактерий, особенно в условиях снижения иммунного ответа, которое развивается на фоне критического состояния.

– Терапия антибиотиками широкого спектра действия подавляет конкурирующую микрофлору, оставляя место для селекции наиболее устойчивых штаммов.

Следовательно, пациенты с тяжелым течением заболевания должны находиться под особым мониторингом, а протоколы антибиотикотерапии должны быть пересмотрены с учетом возможности снижения нагрузки антибиотиками широкого спектра и переходом к более таргетным схемам терапии.

Полученные данные демонстрируют, что пациентам с поздней колонизацией значительно чаще требовалось проведение инвазивных методов респираторной поддержки.

Частота применения ИВЛ в группе поздней колонизации увеличивалась с 20% до 46,7%, что соответствует более чем двукратному росту. При этом снижение частоты применения ВПНО вполне может указывать на прогрессирование тяжести ОДН. Этот факт может быть следствием более тяжелого течения заболевания с прогрессированием явлений ПОН у пациентов с поздней колонизацией микробиоты кишечника.

Кроме того, связь между колонизацией и потребностью в вазоактивных препаратах подтверждает гипотезу о том, что инфицированные пациенты штаммами CPE могут иметь наиболее тяжелые формы заболевания, которые

требуют обеспечение усиленной гемодинамической поддержки на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности вследствие сепсиса или СШ.

Существенным результатом исследования является низкая эффективность антибактериальной терапии у пациентов с CRE-инфекциями. Доля пациентов, получавших адекватную целенаправленную терапию, не превышала 30%. Персистирование инфекции в группе поздней колонизации регистрировалось в 9 раз чаще, чем у пациентов без колонизации. Полученные результаты указывают на недостаточную оптимизацию существующей практики назначения антибактериальных препаратов.

Таким образом, обсуждая результаты нашего исследования, можно выделить ряд наиболее вероятных причин, способствующих назначению неэффективной АБТ у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии:

– Отсутствие ранней идентификации CPE у пациентов высокого риска при госпитализации в ОРИТ.

– Назначение неэффективных эмпирических схем, что увеличивает продолжительность неконтролируемой инфекции.

– Недостаточное использование современных антибиотиков, активных в отношении способных к продукции карбапенемаз CRE.

На основании полученных в нашем исследовании результатов необходимо пересмотреть стратегии АБТ в пользу:

– Более раннего назначения комбинированных схем лечения.

– Расширения доступа к новым антибиотикам, активным против CPE.

– Сокращения необоснованного использования антибиотиков группы карбапенемов.

Сравнение результатов однофакторного и многофакторного анализов показало высокую корреляцию между множеством переменных, что привело к

различиям в оценке коэффициентов ОШ для одного и того же параметра при использовании разных методик.

Основные факторы риска по данным однофакторного анализа:

− Первичная колонизация значительно повышала риск персистенции первично колонизирующих штаммов энтеробактерий (ОШ = 4,53, $p$ = 0,001).

− Госпитализация за последние 3 месяца ассоциировалась с повышенным риском (ОШ = 2,83, $p$ = 0,044).

− Применение вазопрессоров при поступлении увеличивало риск в 13,2 раза *(p = 0*,017).

− Использование ИВЛ при поступлении повышало риск (ОШ = 2,53, $p$ = 0,016).

− Установка ЦВК при поступлении также была значимым фактором риска (ОШ = 2,44, $p$ = 0,020).

Основные факторы риска по данным многофакторного анализа:

- Первичная колонизация оказалась ключевым предиктором персистенции первично колонизирующих штаммов энтеробактерий (ОШ = 22,20, $p$ <0,0001).
- Применение вазопрессоров при поступлении повышало риск вторичной колонизации в 33 раза *(p = 0*,021).
- ЦВК оставался значимым фактором риска (ОШ = 3,49, $p$ = 0,093).
- Возраст продемонстрировал умеренную прогностическую ценность, но различие не оказалось статистически значимым *(p* = 0,078).

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе первого исследования была отмечена устойчивая тенденция роста частоты бактериемии у пациентов ОРИТ, вызванных грамотрицательными бактериями, среди которых лидировали энтеробактерии. Наиболее часто выявлялись *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*.

Установлено, что ключевым механизмом резистентности к карбапенемам среди энтеробактерий является ферментативная инактивация антибиотиков за счет продукции карбапенемаз. Наше исследование выявило у госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* наиболее частую продукцию OXA-48 (73,8%), в меньшей степени KPC (6,2%) и NDM (1,5%), а комбинированная продукция NDM + OXA-48 выявлена у 15,4% штаммов. Анализ эффективности АБТ ИК, вызванных карбапенем-устойчивыми энтеробактериями, показал, что полимиксины, тигециклин, цефтазидим/авибактам и в меньшей степени фосфомицин остаются наиболее эффективными препаратами для лечения CPE-инфекций, а комбинированные схемы лечения показали наивысшую эффективность.

Во втором клиническом исследовании проведен детальный анализ клинического течения инфекций, вызванных штаммами CRE и CSE, с оценкой факторов риска, тяжести течения, АБТ и клинических исходов.

У пациентов с НИ частота предшествующей АБТ была статистически значимо выше в группе CRE *(p = 0,011).* Важно отметить, что более длительные курсы антибиотикотерапии в этой группе могли способствовать селекции и распространению резистентных штаммов у пациентов в ОРИТ. Отмечено, что пациенты группы CRE значительно чаще подвергались вмешательствам (катетеризация, гемодиализ, ИВЛ), что повышает риск инфицирования и внутрибольничного распространения резистентных штаммов.

Анализ адекватности антимикробной терапии у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, показал, что эмпирическая АБТ была наименее адекватной в группе CRE, где 70% пациентов получали неоптимальную

эмпирическую и неадекватную целенаправленную терапию (НАЭ + НАЦ). В группе пациентов с CSE-инфекциями адекватную терапию (АЭ + АЦ) получили 42,6% пациентов, тогда как в группе CRE этот показатель составил лишь 15,2%. Среди пациентов группы CRE персистенция инфекции наблюдалась в 14,5% случаев, тогда как в группе CSE этот показатель составил всего 1,6% *(p = 0,006)*.

Наше исследование продемонстрировало, что частота неблагоприятных исходов значимо не различалась между группами пациентов с CRE и CSE-инфекциями. Однако среди пациентов с НИ летальность в группе CRE-инфекций была на 10% выше, что вероятнее всего обусловлено более тяжелым течением инфекций и недостаточной эффективностью терапии.

Также были проанализированы бактериологические эффекты проводимой терапии, в ходе анализа которых удалось установить, что среди пациентов с НИ различий в частоте эрадикации инфекции между группами не выявлено. Среди пациентов с ВИ эрадикация была достигнута чаще в группе пациентов с CRE-инфекциями (28,6% против 8,7% в группе CSE), а персистенция инфекции отмечена-значительно чаще в группе пациентов с CRE-инфекциями в ОРИТ *(p = 0,030)*.

Исследование продемонстрировало, что неоптимальный подбор терапии, высокая частота случаев персистенции инфекции и ограниченность доступных антибиотиков требуют изменения подходов к ведению пациентов, госпитализированных в ОРИТ.

В третьем клиническом исследовании был проведен детальный анализ случаев колонизации кишечной микробиоты карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями у пациентов ОРИТ. Были определены факторы риска, а также оценена динамика изменений бактериального профиля и клинических последствий этой колонизации.

В результате проведенного нами исследования отмечено, что у 30% пациентов, не имеющих CPE при поступлении, наблюдается вторичная колонизация уже на пятые сутки.

В ходе нашего исследования были выявлены следующие ключевые предикторы первичной колонизации CPE:

- мужской пол;
- госпитализация за предшествующие 3 месяца;
- предшествующая антибактериальная терапия.

Факторы, связанные с персистирующей колонизацией:

- первичная колонизация CPE;
- использование вазопрессоров при поступлении;
- катетеризация центральных вен.

Исследование продемонстрировало, что у доминирующего большинства пациентов была выявлена колонизация продуцентами двух и более типами карбапенемаз, а наиболее часто встречаемой комбинацией среди них была OXA-48 + NDM.

Пациенты группы 3, микробиота кишечника которых стала колонизированной спустя 5 суток госпитализации, демонстрировали наибольший уровень мультирезистентности к антибиотикам, что свидетельствует о накоплении устойчивости во время пребывания в ОРИТ.

В ходе проведённого исследования установлено, что у пациентов, отнесённых ко 2-й и 3-й группам, антибактериальные препараты до момента госпитализации применялись чаще, что косвенно указывает на значимую роль предшествующей антибактериальной терапии в формировании лекарственной устойчивости микроорганизмов. К пятому дню пребывания в ОРИТ в схемах лечения преобладало назначение резервных антибактериальных препаратов, включая полимиксины, карбапенемы и тигециклин, при этом клиническая эффективность проводимой терапии снижалась у пациентов с инфекциями, обусловленными мультирезистентными штаммами Enterobacterales.

В нашем исследовании была продемонстрирована высокая частота колонизации CPE у пациентов ОРИТ, причем у 30% пациентов происходит персистенция колонизации уже спустя 5 суток. Поздняя колонизация, высокая частота органных дисфункций и неадекватность антибиотикотерапии создают

замкнутый круг, разорвать который можно только за счет комплексных изменений в стратегии ведения пациентов. Видится необходимость формирования нового подхода к диагностике и лечению CPE-инфекций, который может включать:

- Персонализированное прогнозирование риска колонизации.
- Мультидисциплинарные стратегии инфекционного контроля.
- Современные схемы антибактериальной терапии с учетом локальной эпидемиологии.

Помимо этого, результаты нашего исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к управлению CPE-инфекциями в ОРИТ, который должен включать следующие направления:

- Введение протоколов активного микробиологического мониторинга у пациентов высокого риска.
- Разработку четких рекомендаций по сокращению использования широкого спектра антибиотиков.
- Оптимизацию сроков инвазивных процедур с целью минимизации рисков поздней колонизации.

Дополнительного внимания заслуживает внедрение и развитие подходов персонализированной медицины, обеспечивающих возможность индивидуализации антибактериальной терапии с использованием молекулярно-генетических методов диагностики, что приобретает особую клиническую значимость у пациентов, находящихся в ОРИТ. Полученные данные и разработанные практические рекомендации могут быть использованы для создания новых клинических подходов, направленных на уменьшение распространения CPE среди пациентов в условиях реанимации и повышение эффективности терапии пациентов с резистентными инфекциями.

# ВЫВОДЫ

1. Этиологическая структура бактериемий в ОРИТ претерпела существенные изменения за период наблюдения с 2003 по 2021 год: первоначально в структуре бактериемий доминировали грамположительные бактерии (78% - 2003, 51,6% - 2021), в последние годы стали преобладать грамотрицательные возбудители (20,7% - 2003, 52,8% - 2021), преимущественно Enterobacterales (38,4%), среди которых наиболее значимым является *Klebsiella pneumoniae* (24,5%).
2. За анализируемый период отмечена выраженная тенденция к нарастанию лекарственной устойчивости энтеробактерий, являющихся возбудителями бактериемии, к β-лактамным антибактериальным препаратам. Так, у *Klebsiella pneumoniae* частота устойчивости к цефалоспоринам III поколения (цефотаксиму) возросла с 48,2% в 2003 году до 90,4% в 2021 году, тогда как резистентность к карбапенемам (меропенему) увеличилась с исходной чувствительности до 70,3%. В подавляющем большинстве случаев формирование устойчивости к карбапенемам было связано с продукцией карбапенемаз, преимущественно типов OXA-48, а также KPC и NDM.
3. Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными энтеробактериями в сравнении с карбапенем-чувствительными штаммами, ассоциированы с высокой тяжестью состояния Pitt Bacteremia Score *(p <0,0001) APACHE II (p = 0,057)*, выраженной полиорганной недостаточностью SOFA *(p = 0,019)* и необходимостью более продолжительного лечения у пациентов в ОРИТ *(p = 0,005)*.
4. Колонизация кишечника карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями наблюдается у 33% пациентов при поступлении в ОРИТ, а у 30% пациентов колонизация кишечника происходит в течение 5 суток с момента госпитализации. Значимыми факторами риска колонизации кишечника на догоспитальном этапе являются мужской пол (ОШ = 0,28; 95% ДИ [0,11–0,74];

*p = 0,010*), госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев (ОШ = 4,22; 95% ДИ [1,38–12,9]; *p = 0,011*), предшествующая антибактериальная терапия (ОШ = 2,23; 95% ДИ [0,76–6,54]; *p = 0,145*).

5. Установлено, что в течение первых пяти суток пребывания пациентов в ОРИТ происходит заметная динамика в составе карбапенемаз у колонизирующих штаммов Enterobacterales: доля изолятов, продуцирующих OXA-48, снижается с 51,6% до 30%, тогда как доля штаммов с карбапенемазой NDM, напротив, увеличивается с 35,5% до 50%.

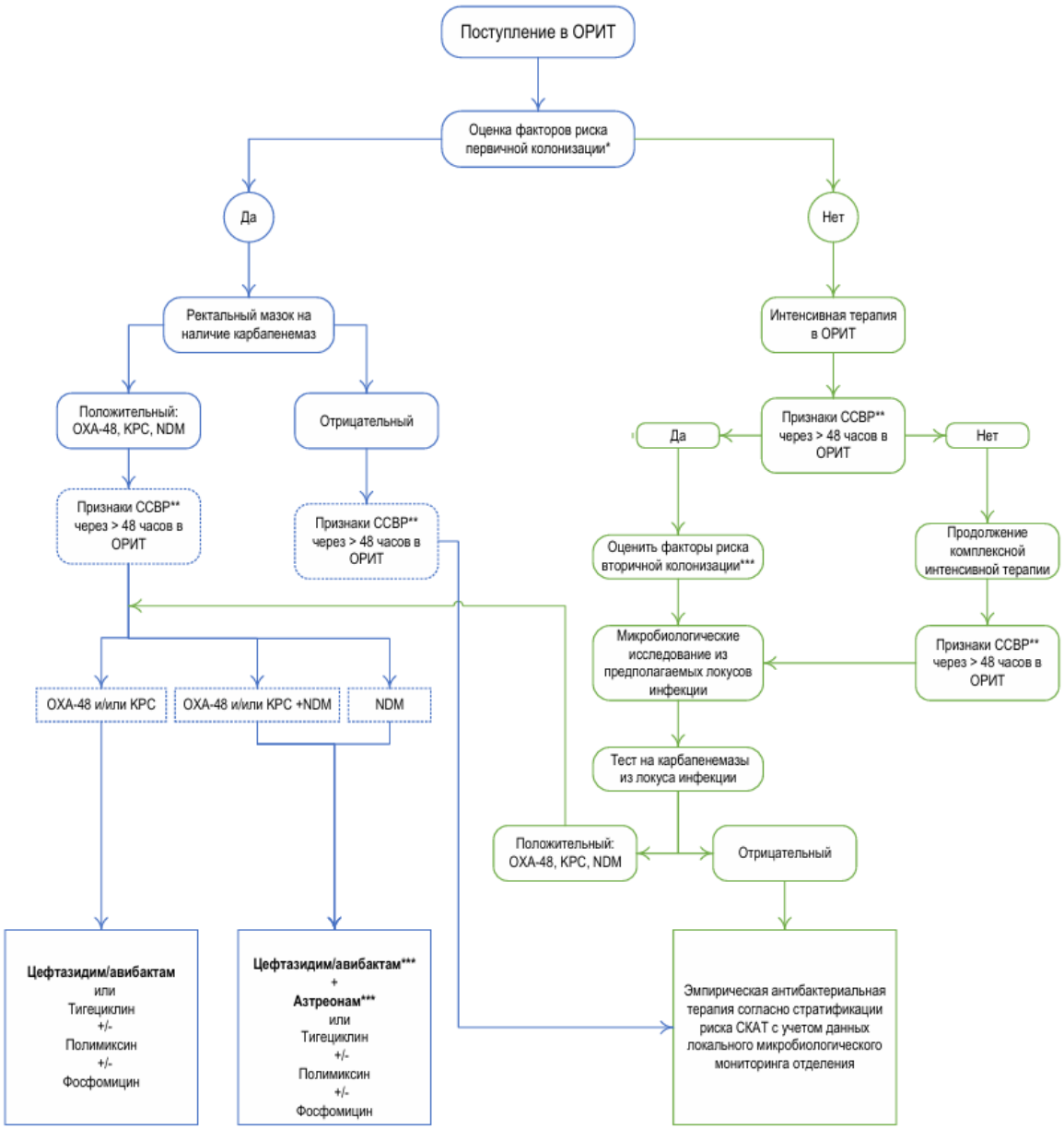
6. На основании полученных данных разработана последовательность диагностических и терапевтических решений, направленных на раннее выявление инфекций, вызванных карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями, с последующим выбором адекватной антибактериальной терапии. При отсутствии карбапенемаз планирование антибактериальной терапии следует основывать на локальном микробиологическом мониторинге, а при подтверждении карбапенемаз режимы антибактериальной терапии, должны включать цефтазидим/авибактам ± азтреонам, полимиксин, тигециклин, фосфомицин в различных комбинациях в зависимости от типа фермента.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, рекомендуется раннее выявление факторов риска инфекций вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями; с этой целью следует учитывать информацию об антибактериальной терапии и госпитализации за предшествующие 3 месяца.
2. Всем пациентам с недавней госпитализацией в анамнезе, предшествующей антибиотикотерапией и инвазивными вмешательствами при поступлении в ОРИТ необходимо проводить скрининговые исследования на колонизацию кишечника карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями.
3. При лечении пациентов в ОРИТ, у которых при госпитализации выявлена кишечная колонизация карбапенемаз-продуцирующими энтеробактериями, целесообразно использовать комбинированные схемы эмпирической антибактериальной терапии с ингибиторозащищенными бета-лактамными антибиотиками, полимиксинами, тигециклином и фосфомицином.
4. В ОРИТ целесообразно использовать разработанный алгоритм раннего выявления генов карбапенемаз и выбора эмпирической антибактериальной терапии внебольничных и нозокомиальных инфекций (Приложение 1).

# ПРИЛОЖЕНИЕ

## Приложение 1. Алгоритм выбора АБТ для пациентов ОРИТ




**Факторы риска догоспитальной колонизации CP-Enterobacterales*:**
- *Мужской пол*
- *Госпитализализая за предшествующие 3 месяца*
- *Предшествующая антибактериальная терапия (3 месяца)*

**Факторы риска вторичной колонизации CP-Enterobacterales***:**
- *Колонизация микробиоты кишечника CPE при поступлении*
- *Использование вазопрессоров при поступлении*
- *Катетеризация центральной вены*

**Признаки ССВР** через 48 часов в ОРИТ (2 или более):**
- *36° C < Температура тела >38° C*
- *ЧСС > 90/мин*
- *ЧДД > 20/мин или гипервентиляция ($PaCO_2$<32 мм.рт.ст)*
- *4x10 $^9$ /л < Лейкоциты крови > >12x10 $^9$ /л или незрелые формы > 10%*

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арефьева Л. И., Горская Е. М., Савостьянова О. А., et al. Послеоперационные бактериемии у пациентов кардиохирургического профиля // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, №5. – С.19–23.

2. Багирова Н. С. Инфекции, связанные с внесосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. – 2014. – Т. 3, №10. – С.164–171.

3. Багирова Н. С., Петухова И. Н., Григорьевская З. В., et al. Проблемы устойчивости к противомикробным препаратам в онкологическом стационаре: диагностика продукции карбапенемаз, генотипы нозокомиальных штаммов A. baumannii, P. aeruginosa и K. pneumoniae // Лабораторная служба. – 2020. – Т. 9, №4. – С.17–25.

4. Боронина Л. Г., Саматова Е. В., Блинова С. М., et al. Частота распространения устойчивых к карбапенемам штаммов грамотрицательных бактерий в многопрофильном детском стационаре // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, №4. – С.295–301.

5. Бычинин М. В., Антонов И. О., Клыпа Т. В., et al. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, №1. – С.4–10.

6. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Милюкова И. А., Гельфанд Е. Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, №4. – С.24–36.

7. Голубкова А. А., Кутлаева Ю. Ю., Багин В. А. Особенности гнойно-септических инфекций у пациентов с тяжёлой ожоговой травмой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 26, №5. – С.214–223.

8. Грувер К. П., Белобородов В. Б. Клиническое значение бактериемии у больных сепсисом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, №1. – С.90–97.

9. Захватова А. С., Мовчан К. Н., Дарьина М. Г., et al. О необходимости внедрения программного обеспечения с целью раннего выявления сепсиса среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 5, №40. – С.65–67.

10. Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г., Трушин И. В., et al. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, №2. – С.198–204.

11. Лазарева И. В., Агеевец В. А., Ершова Т. А., et al. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации // Антибиотики и Химиотерапия. – 2016. – Т. 61, №11–12. – С.28–38.

12. Лазарева И. В., Агеевец В. А., Ершова Т. А., et al. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации // Антибиотики и Химиотерапия. – 2016. – Т. 61, №11–12. – С.28–38.

13. Лапин К. С., Кузьков В. В., Чернова Т. В., et al. Влияние закрытой санации на частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, колонизацию пациентов и контаминацию окружающей среды // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – Т. 2020, №4. – С.32–41.

14. Найговзина Н. Б., Попова А. Ю., Бирюкова Е. Е., et al. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – Т. 1, №11. – С.17–26.

15. Перфильева Д. Ю., Мирошниченко А. Г., Куликов Е. С., et al. Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, №1. – С.28–37.

16. Прасмыцкий О. Т., Ялонецкий И. З., Грачев С. С., Теренин М. А. Проблема инфекций кровотока, связанных с центральным венозным катетером // Военная медицина. – 2019. – Т. 2, №51. – С.96–104.

17. Розанова С. М., Перевалова Е. Ю., Шевелева Л. В., et al. Современная этиологическая структура бактериемии в отделениях реанимации Екатеринбурга // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т. 91, №13. – С.52–58.

18. Руднов В. А., Бельский Д. В., Дехнич А. В., et al. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, №4. – С.294–303.

19. Савина В. А., Колосовская Е. Н., Лебедев В. Ф. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 4, №34. – С.20–22.

20. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Иванчик Н. В., et al. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №2. – С.147–159.

21. Тандилова К. С., Клясова Г. А. Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови // Онкогематология. – 2019. – Т. 14, №3. – С.77–89.

22. Тимофеева О. Г., Поликарпова С. В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, №3. – С.14–19.

23. Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н., et al. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, №4. – С.42–57.

24. Шайдуллина Э. Р., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю., et al. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacterales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014-2026 гг.– 2018. – Т. 20, №4. – С.362–369.

25. 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 / Яковлев, С. В., Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко, Издательство «Перо», 2018. – 156 с.

26. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б., et al. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и Химиотерапия. – 2016. – Т. 61, №5–6. – С.32–42.

27. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека– 2024. – .

28. Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, И. А. Милюкова Е. Б. Г. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, И. А. Милюкова, Е. Б. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, . – 2014. – Vol. Т. 12, № 4, . – Р.С. 24-36.

29. Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам – 2018. – – Р.22–35.

30. Быков А.О., Суворова М.П., Проценко Д.Н., et al. Анализ структуры бактериемий и чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в скоропомощном стационаре в период с 2003 по 2021 г.: ретроспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – Vol. 2023, N 2. – P.55–65.

31. Быков А.О., Шифман Е.М., Проценко Д.Н., et al. Факторы риска колонизации и разнообразие клинически значимых карбапенемаз в микробиоте кишечника у

пациентов ОРИТ: одноцентровое проспективное обсервационное исследование // Анестезиология и реаниматология. – 2024. – Vol. 2024, N 5. – P.41–48.

32. Гельфанд Б. Р., Яковлев С. В., Проценко Д. Н., Белоцерковский Б. З. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: возможна ли стандартизация терапии? // Consilium Medicum. – 2004. – Vol. 6, N 4. – P.245–248.

33. Гомон Ю. М., Светличная Ю. С., Колбин А. С., et al. Бремя резистентности бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами S. aureus, E. coli, K. pneumoniae в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Vol. 20, N 4. – P.310–318.

34. Е.В. Е., Александровна Б. Е. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика нозокомиальных инфекций у пациентов хирургического профиля в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – N 3 (49).

35. Елисеева Е. В., Бандурова Е. А. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика нозокомиальных инфекций у пациентов хирургического профиля в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – N 3 (49).

36. Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г., Трушин И. В., et al. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Vol. 23, N 2. – P.198–204.

37. М.В. С., М.В. Э., Е.Ю. С., et al. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «марафон» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Vol. 19, N 1.

38. Яковлев С. В., Проценко Д. Н., Шахова Т. В., et al. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? // Антибиотики и Химиотерапия. – 2010. – Vol. 55, N 1–2. – P.50–58.

39. Abdelkarim O. A., Abubakar U., Taha L. O., et al. Impact of Irrational Use of Antibiotics Among Patients in the Intensive Care Unit on Clinical Outcomes in Sudan // Infection and Drug Resistance. – 2023. – Vol. 16, . – P.7209–7217.

40. Ahmed F. A., Ahmed O., Khan S. A., et al. Risk Factors and Outcomes of Bacteremia Caused by Carbapenem Resistant Enterobacterales Compared to Carbapenem Susceptible Enterobacterales – 2021. – .

41. Aiesh B. M., Maali Y., Qandeel F., et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with carbapenem-resistant enterobacterales infections: experience from a large tertiary care center in a developing country // BMC Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P.1–10.

42. Al-Hasan M. N., Baddour L. M. Resilience of the Pitt Bacteremia Score: 3 Decades and Counting // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 70, N 9. – P.1834–1836.

43. Allel K., Peters A., Furuya-Kanamori L., et al. Impact of inappropriate empirical antibiotic therapy on in-hospital mortality: a retrospective multicentre cohort study of patients with bloodstream infections in Chile, 2018–2022 // BMJ Public Health. – 2024. – Vol. 2, N 2.

44. Allel K., Stone J., Undurraga E. A., et al. The impact of inpatient bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis // PLoS medicine. – 2023. – Vol. 20, N 6.

45. Álvaro-Meca A., Jiménez-Sousa M. A., Micheloud D., et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain // Population health metrics. – 2018. – Vol. 16, N 1.

46. Ambler R. P. The structure of beta-lactamases // Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. – 1980. – Vol. 289, N 1036. – P.321–331.

47. Anantharajah A., Goormaghtigh F., Nguvuyla Mantu E., et al. Long-term intensive care unit outbreak of carbapenemase-producing organisms associated with contaminated sink drains // The Journal of hospital infection. – 2024. – Vol. 143, . – P.38–47.

48. Antunes N. T., Fisher J. F. Acquired Class D β-Lactamases // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2014. – Vol. 3, N 3. – P.398–434.

49. Arakawa Y., Murakami M., Suzuki K., et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1995. – Vol. 39, N 7. – P.1612–1615.

50. Ashokka B., Chakraborty A., Subramania B. J., et al. Reconfiguring the scope and practice of regional anesthesia in a pandemic: the COVID-19 perspective // Regional Anesthesia and Pain Medicine. – 2020. – Vol. 45, N 7. – P.536.

51. Badia-Cebada L., Peñafiel J., Saliba P., et al. Trends in the epidemiology of catheter-related bloodstream infections; towards a paradigm shift, Spain, 2007 to 2019 // Eurosurveillance. – 2022. – Vol. 27, N 19.

52. Baek M. S., Kim S., Kim W. Y., et al. Gut microbiota alterations in critically Ill patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization: A clinical analysis // Frontiers in Microbiology. – 2023. – Vol. 14, .

53. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – Vol. 8, N 11. – P.2450–2457.

54. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit // Virulence. – 2016. – Vol. 7, N 3. – P.267–279.

55. Bedenić B., Sardelić S., Bedenić B., Sardelić S. Carbapenemases // Growing and Handling of Bacterial Cultures. – 2018. – .

56. Bekaert M., Timsit J. F., Vansteelandt S., et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2011. – Vol. 184, N 10. – P.1133–1139.

57. Belotserkovskiy B. Z., Kruglov A. N., Ni O. G., et al. Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Vol. 26, N 2. – P.124–140.

58. Blot S., Ruppé E., Harbarth S., et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies // Intensive & critical care nursing. – 2022. – Vol. 70, .

59. Bonten M. J. M. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria // Critical care (London, England). – 2012. – Vol. 16, N 4.

60. Bryan C. S., Reynolds K. L. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome // The Journal of urology. – 1984. – Vol. 132, N 3. – P.494–497.

61. Bush K. Characterization of beta-lactamases // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1989. – Vol. 33, N 3. – P.259.

62. Bush K. Past and Present Perspectives on β-Lactamases // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2018. – Vol. 62, N 10.

63. Bush K., Jacoby G. A. Updated functional classification of beta-lactamases // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, N 3. – P.969–976.

64. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1995. – Vol. 39, N 6. – P.1211–1233.

65. Cai S., Wang Z., Han X., et al. The correlation between intestinal colonization and infection of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: A systematic review // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2024. – Vol. 38, . – P.187–193.

66. Caprini J. A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. // American journal of surgery. – 2010. – Vol. 199, N 1 Suppl. – P.S3–S10.

67. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // Journal of chronic diseases. – 1987. – Vol. 40, N 5. – P.373–383.

68. Chen L., Zhang T., Liu Z. Molecular epidemiology and risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections during 2020-2021 in Northwest China // Microbial Pathogenesis. – 2024. – .

69. Chenoweth C. E., Saint S. Urinary tract infections // Infectious disease clinics of North America. – 2011. – Vol. 25, N 1. – P.103–115.

70. Coffin S. E., Klompas M., Classen D., et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals // Infection control and hospital epidemiology. – 2008. – Vol. 29 Suppl 1, N S1. – P.31–40.

71. Cook A., Norwood S., Berne J. Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients // The Journal of trauma. – 2010. – Vol. 69, N 5. – P.1083–1091.

72. Darby E. M., Trampari E., Siasat P., et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited // Nature Reviews Microbiology 2022 21:5. – 2022. – Vol. 21, N 5. – P.280–295.

73. Dasgupta S., Das S., Chawan N. S., Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India // Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 19, N 1. – P.14.

74. Datta N., Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae // Nature. – 1965. – Vol. 208, N 5007. – P.239–241.

75. Deng S., Chen J., Zhou P., Hu Q. Mortality-related risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection with focus on antimicrobial regimens optimization: a real-world retrospective study in China // BMC infectious diseases. – 2025. – Vol. 25, N 1. – P.110.

76. Drawz S. M., Bonomo R. A. Three decades of beta-lactamase inhibitors // Clinical microbiology reviews. – 2010. – Vol. 23, N 1. – P.160–201.

77. Du Q., Xu Q., Pan F., et al. Association between Intestinal Colonization and Extraintestinal Infection with Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Children // Microbiology spectrum. – 2023. – Vol. 11, N 2.

78. Duin D. van, Arias C. A., Komarow L., et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study // The Lancet. Infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, N 6. – P.731–741.

79. Duin D. Van, Perez F., Rudin S. D., et al. Surveillance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, N 7. – P.4035–4041.

80. Dunne M. W., Aronin S. I., Yu K. C., et al. A multicenter analysis of trends in resistance in urinary Enterobacterales isolates from ambulatory patients in the United States: 2011–2020 // BMC Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P.1–12.

81. Edwardson S., Cairns C. Nosocomial infections in the ICU // Anaesthesia & Intensive Care Medicine. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P.14–18.

82. Erbay H., Yalcin A. N., Serin S., et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey // Intensive care medicine. – 2003. – Vol. 29, N 9. – P.1482–1488.

83. Ershov V. I., Belkin A. A., Zabolotskikh I. B., et al. Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – Vol. 2020, N 4. – P.28–41.

84. Esatoğlu A. E., Agirbas I., Onder O. R., Celik Y. Additional cost of hospital-acquired infection to the patient: a case study in Turkey // Health services management research. – 2006. – Vol. 19, N 3. – P.137–143.

85. Fadlallah M., Salman A., Salem-Sokhn E. Updates on the Status of Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Lebanon // International Journal of Microbiology. – 2023. – Vol. 2023, N 1. – P.8831804.

86. Falcone M., Tiseo G., Galfo V., et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by Klebsiella pneumoniae producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study) // Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 28, N 2.

87. Flores-González J. C., Hernández-González A., Rodríguez-López C., et al. Nosocomial urinary tract infection in critical pediatric patients // Medicina Intensiva (English Edition). – 2011. – Vol. 35, N 6. – P.344–348.

88. Forel J. M., Voillet F., Pulina D., et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy // Critical care (London, England). – 2012. – Vol. 16, N 2.

89. Fridkin S. K., Welbel S. F., Weinstein R. A. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit // Infectious disease clinics of North America. – 1997. – Vol. 11, N 2. – P.479–496.

90. Friedman N. D., Carmeli Y., Walton A. L., Schwaber M. J. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2017. – Vol. 38, N 5. – P.580–594.

91. Fursova N. K., Astashkin E. I., Knyazeva A. I., et al. The spread of bla OXA-48 and bla OXA-244 carbapenemase genes among Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis and Enterobacter spp. isolated in Moscow, Russia // Annals of clinical microbiology and antimicrobials. – 2015. – Vol. 14, N 1.

92. Goldschmidt E., Rannon E., Bernstein D., et al. Predicting appropriateness of antibiotic treatment among ICU patients with hospital-acquired infection // npj Digital Medicine 2025 8:1. – 2025. – Vol. 8, N 1. – P.1–16.

93. Halat D. H., Moubareck C. A. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria // Antibiotics. – 2020. – Vol. 9, N 4. – P.186.

94. Haley R. W., Culver D. H., White J. W., et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals // American journal of epidemiology. – 1985. – Vol. 121, N 2. – P.182–205.

95. Hansen G. T. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria // Infectious Diseases and Therapy. – 2021. – Vol. 10, N 1. – P.75–92.

96. Hanson L. C., Weber D. J., Rutala W. A., Samsa G. P. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly // The American journal of medicine. – 1992. – Vol. 92, N 2. – P.161–166.

97. Haseeb A., Faidah H. S., Al-Gethamy M., et al. Evaluation of a Multidisciplinary Antimicrobial Stewardship Program in a Saudi Critical Care Unit: A Quasi-Experimental Study // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 11, .

98. Hedges R. W., Datta N., Kontomichalou P., Smith J. T. Molecular specificities of R factor-determined beta-lactamases: correlation with plasmid compatibility // Journal of bacteriology. – 1974. – Vol. 117, N 1. – P.56–62.

99. Henderson H., Luterbach C. L., Cober E., et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2019. – Vol. 70, N 9. – P.1826.

100. Hoellinger B., Deboscker S., Danion F., et al. Incidence and Time-to-Onset of Carbapenemase-Producing Enterobacterales (CPE) Infections in CPE Carriers: a Retrospective Cohort Study // Microbiology spectrum. – 2022. – Vol. 10, N 6.

101. Huynh B. T., Passet V., Rakotondrasoa A., et al. Klebsiella pneumoniae carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors // Gut Microbes. – 2020. – Vol. 11, N 5. – P.1287–1299.

102. Hwang S., Kwon K. T. Core Elements for Successful Implementation of Antimicrobial Stewardship Programs // Infection & Chemotherapy. – 2021. – Vol. 53, N 3. – P.421.

103. Hynes-Gay P., Lalla P., Leo M., et al. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. // Dynamics. – 2002. – .

104. Íñigo M., Pozo J. L. Del Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales // Revista espanola de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. – 2022. – Vol. 35 Suppl 3, N Suppl 3. – P.46–50.

105. Ippolito M., Cortegiani A. Empirical decision-making for antimicrobial therapy in critically ill patients // BJA Education. – 2023. – Vol. 23, N 12. – P.480–487.

106. Kadri S. S., Lai Y. L., Warner S., et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals // The Lancet Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21, N 2. – P.241–251.

107. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M., et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2016. – Vol. 63, N 5. – P.61–111.

108. Kardaś-Słoma L., Fournier S., Dupont J. C., et al. Cost-effectiveness of strategies to control the spread of carbapenemase-producing Enterobacterales in hospitals: a modelling study // Antimicrobial resistance and infection control. – 2022. – Vol. 11, N 1.

109. Karnmueng P., Montakantikul P., Paiboonvong T., et al. Mortality factors and antibiotic options in carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections: Insights from a high-prevalence setting with co-occurring NDM-1 and OXA-48 // Clinical and Translational Science. – 2024. – Vol. 17, N 6.

110. Kelly A. M., Mathema B., Larson E. L. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review // International journal of antimicrobial agents. – 2017. – Vol. 50, N 2. – P.127–134.

111. Khan A. U., Maryam L., Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM): a threat to public health // BMC Microbiology. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P.1–12.

112. Khan A. U., Nordmann P. Spread of carbapenemase NDM-1 producers: the situation in India and what may be proposed // Scandinavian journal of infectious diseases. – 2012. – Vol. 44, N 7. – P.531–535.

113. Kiddee A., Assawatheptawee K., Na-udom A., et al. Risk Factors for Gastrointestinal Colonization and Acquisition of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria among Patients in Intensive Care Units in Thailand // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2018. – Vol. 62, N 8.

114. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E. APACHE II: a severity of disease classification system // Critical care medicine. – 1985. – Vol. 13, N 10. – P.818–829.

115. Kollef M. H., Hamilton C. W., Ernst F. R. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort // Infection control and hospital epidemiology. – 2012. – Vol. 33, N 3. – P.250–256.

116. Koomanachai P., Srisompong J., Chayangsu S., et al. Implementation of Clinical Practice Guidelines for Empirical Antibiotic Therapy of Bacteremia, Urinary Tract Infection, and Pneumonia: A Multi-Center Quasi-Experimental Study // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11, N 7. – P.903.

117. Korczak L., Majewski P., Iwaniuk D., et al. Molecular mechanisms of tigecycline-resistance among Enterobacterales // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2024. – Vol. 14, . – P.1289396.

118. Ladbrook E., Khaw D., Bouchoucha S., Hutchinson A. A systematic scoping review of the cost-impact of ventilator-associated pneumonia (VAP) intervention bundles in intensive care // American journal of infection control. – 2021. – Vol. 49, N 7. – P.928–936.

119. Lanckohr C., Boeing C., Waele J. J. De, et al. Antimicrobial stewardship, therapeutic drug monitoring and infection management in the ICU: results from the international A- TEAMICU survey // Annals of Intensive Care. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P.1–8.

120. Lee Y. L., Chen H. M., Hii I. M., Hsueh P. R. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections: recent advances in diagnosis and treatment // International journal of antimicrobial agents. – 2022. – Vol. 59, N 2.

121. León-Rosales S. P. De, Molinar-Ramos F., Domínguez-Cherit G., et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study // Critical care medicine. – 2000. – Vol. 28, N 5. – P.1316–1321.

122. Li Y., Liu C., Xiao W., et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis // Neurocritical Care. – 2019. – Vol. 32, N 1. – P.272.

123. Lin Y. Y., Hwang Y. H., Chen P. C., et al. Contribution of gestational exposure to ambient traffic air pollutants to fetal cord blood manganese // Environmental Research. – 2012. – Vol. 112, . – P.1–7.

124. Ling M. L., Apisarnthanarak A., Madriaga G. The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2015. – Vol. 60, N 11. – P.1690–1699.

125. Lo E., Nicolle L., Classen D., et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals // Infection control and hospital epidemiology. – 2008. – Vol. 29 Suppl 1, N S1. – P.41–50.

126. Lutgring J. D., Balbuena R., Reese N., et al. Antibiotic Susceptibility of NDM-Producing Enterobacterales Collected in the United States in 2017 and 2018 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2020. – Vol. 64, N 9.

127. Luzzaro F., Docquier J. D., Colinon C., et al. Emergence in Klebsiella pneumoniae and Enterobacter cloacae clinical isolates of the VIM-4 metallo-beta-lactamase encoded by a conjugative plasmid // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2004. – Vol. 48, N 2. – P.648–650.

128. Madrazo M., Piles L., López-Cruz I., et al. Comparison of quick Pitt to quick sofa and sofa scores for scoring of severity for patients with urinary tract infection // Internal and Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 17, N 5. – P.1321–1326.

129. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // International Journal of Applied and Basic Medical Research. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P.32.

130. Markwart R., Saito H., Harder T., et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46, N 8. – P.1536–1551.

131. Marshall S., Hujer A. M., Rojas L. J., et al. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β-Lactam Resistance Conferred by Metallo-β-Lactamases in

Enterobacteriaceae? // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2017. – Vol. 61, N 4.

132. Martin R. M., Bachman M. A. Colonization, infection, and the accessory genome of Klebsiella pneumoniae // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2018. – Vol. 8, .

133. Martin R. M., Cao J., Brisse S., et al. Molecular Epidemiology of Colonizing and Infecting Isolates of Klebsiella pneumoniae // mSphere. – 2016. – Vol. 1, N 5.

134. Martin R. M., Cao J., Brisse S., et al. Molecular Epidemiology of Colonizing and Infecting Isolates of Klebsiella pneumoniae // mSphere. – 2016. – Vol. 1, N 5.

135. Mathers A. J., Vegesana K., German-Mesner I., et al. Risk factors for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species // The Journal of hospital infection. – 2020. – Vol. 104, N 4. – P.456–468.

136. Matsumura Y., Peirano G., Devinney R., et al. Genomic epidemiology of global VIM-producing Enterobacteriaceae // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2017. – Vol. 72, N 8. – P.2249–2258.

137. Mauldin P. D., Salgado C. D., Hansen I. S., et al. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, N 1. – P.109–115.

138. Meatherall B. L., Gregson D., Ross T., et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Klebsiella pneumoniae Bacteremia // American Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 122, N 9. – P.866–873.

139. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives // Therapeutic advances in infectious disease. – 2016. – Vol. 3, N 1. – P.15–21.

140. Mergulhão P., Pereira J. G., Fernandes A. V., et al. Epidemiology and Burden of Ventilator-Associated Pneumonia among Adult Intensive Care Unit Patients: A Portuguese, Multicenter, Retrospective Study (eVAP-PT Study) // Antibiotics. – 2024. – Vol. 13, N 4. – P.290.

141. Migliara G., Paolo C. Di, Barbato D., et al. Multimodal surveillance of healthcare associated infections in an intensive care unit of a large teaching hospital // Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita. – 2019. – Vol. 31, N 5. – P.399–413.

142. Moghnieh R., Abdallah D., Jadayel M., et al. Epidemiology, risk factors, and prediction score of carbapenem resistance among inpatients colonized or infected with 3rd generation cephalosporin resistant Enterobacterales // Scientific Reports 2021 11:1. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P.1–14.

143. Moland E. S., Hanson N. D., Herrera V. L., et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2, in Klebsiella pneumoniae isolates // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2003. – Vol. 51, N 3. – P.711–714.

144. Mumtaz H., Saqib M., Khan W., et al. Ventilator associated pneumonia in intensive care unit patients: a systematic review // Annals of medicine and surgery (2012). – 2023. – Vol. 85, N 6. – P.2932–2939.

145. Munro C., Zilberberg M. D., Shorr A. F. Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Evolving Epidemiology and Microbiology // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2024. – Vol. 13, N 2.

146. Murphy C. V., Reed E. E., Herman D. D., et al. Antimicrobial Stewardship in the ICU // Seminars in respiratory and critical care medicine. – 2022. – Vol. 43, N 1. – P.131–140.

147. Naas T., Dortet L., I. Iorga B. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases // Current drug targets. – 2016. – Vol. 17, N 9. – P.1006–1028.

148. Nair R. R., Andersson D. I., Warsi O. M. Antibiotic resistance begets more resistance: chromosomal resistance mutations mitigate fitness costs conferred by multi-resistant clinical plasmids // Microbiology Spectrum. – 2024. – Vol. 12, N 5. – P.e04206-23.

149. Neira R. A. Q., Hamacher S., Japiassu A. M. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015 // PloS one. – 2018. – Vol. 13, N 4.

150. Nishino K., Yamasaki S., Nakashima R., et al. Function and Inhibitory Mechanisms of Multidrug Efflux Pumps // Frontiers in Microbiology. – 2021. – Vol. 12, . – P.737288.

151. Palzkill T. Metallo-β-lactamase structure and function // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2013. – Vol. 1277, N 1. – P.91–104.

152. Pan F., Wang C., Yang Y., et al. Trends in antimicrobial resistance in Enterobacterales isolated from children: data from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) from 2015–2021 // One Health Advances 2024 2:1. – 2024. – Vol. 2, N 1. – P.1–9.

153. Paniagua-García M., Bravo-Ferrer J. M., Pérez-Galera S., et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA) // Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 30, N 2. – P.223–230.

154. Paño-Pardo J. R., Quintana B. L., Perona F. L., et al. Community-Onset Bloodstream and Other Infections, Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Epidemiological, Microbiological, and Clinical Features // Open forum infectious diseases. – 2016. – Vol. 3, N 3.

155. Papazian L., Klompas M., Luyt C. E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46, N 5. – P.888–906.

156. Paradisi F., Corti G., Mangani V. Urosepsis in the critical care unit // Critical care clinics. – 1998. – Vol. 14, N 2. – P.165–180.

157. Park J. W., Lee H., Park S. Y., Kim T. H. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infection in the Republic of Korea // Antimicrobial Resistance and Infection Control. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P.1–9.

158. Pascale G. De, Cortegiani A., Rinaldi M., et al. Incidence of hospital-acquired infections due to carbapenem-resistant Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa in critically ill patients in Italy: a multicentre prospective cohort study // Critical care (London, England). – 2025. – Vol. 29, N 1. – P.32.

159. Piotrowski M., Alekseeva I., Arnet U., Yücel E. Insights into the Rising Threat of Carbapenem-Resistant Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa Epidemic Infections in Eastern Europe: A Systematic Literature Review // Antibiotics. – 2024. – Vol. 13, N 10. – P.978.

160. Poirel L., Héritier C., Tolün V., Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2004. – Vol. 48, N 1. – P.15–22.

161. Prasad N., Labaze G., Kopacz J., et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and Clostridium difficile among residents of a long-term care facility in New York City // American journal of infection control. – 2016. – Vol. 44, N 5. – P.525–532.

162. Qiu Y., Jiao S., Xu W., et al. Disease Severity Is an Independent Risk Factor of Mortality and Outcomes in Critically Ill Patients With Carbapenem-resistant Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infections: a 5-year Retrospective Analysis – 2021. – .

163. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases // Clinical microbiology reviews. – 2007. – Vol. 20, N 3. – P.440–458.

164. Quirós R. E., Angeleri P., Zurita J., et al. Antimicrobial stewardship programs in adult intensive care units in Latin America: Implementation, assessments, and impact on outcomes // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2022. – Vol. 43, N 2. – P.181–190.

165. Rachina S. A., Fedina L. V., Alkhlavov A. A., et al. Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Vol. 26, N 1. – P.104–112.

166. Rao K., Patel A., Sun Y., et al. Risk Factors for Klebsiella Infections among Hospitalized Patients with Preexisting Colonization // mSphere. – 2021. – Vol. 6, N 3.

167. Raoofi S., Kan F. P., Rafiei S., et al. Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta-analysis // PloS one. – 2023. – Vol. 18, N 1.

168. Rebollo M. H., Bernal J. M., Llorca J., et al. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1996. – Vol. 112, N 4. – P.908–913.

169. Reygaert W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria // AIMS Microbiology. – 2018. – Vol. 4, N 3. – P.482.

170. Rice L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE // The Journal of infectious diseases. – 2008. – Vol. 197, N 8. – P.1079–1081.

171. Richmond M. H., Sykes R. B. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role // Advances in microbial physiology. – 1973. – Vol. 9, N C. – P.31–88.

172. Rosa F. G. De, Corcione S., Pagani N., Perri G. Di From ESKAPE to ESCAPE, From KPC to CCC // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 60, N 8. – P.1289–1290.

173. Sakr Y., Jaschinski U., Wittebole X., et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit // Open forum infectious diseases. – 2018. – Vol. 5, N 12.

174. Satlin M. J., Chen L., Patel G., et al. Multicenter Clinical and Molecular Epidemiological Analysis of Bacteremia Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the CRE Epicenter of the United States // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2017. – Vol. 61, N 4.

175. Schaenzer A. J., Wright G. D. Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets // Trends in Molecular Medicine. – 2020. – Vol. 26, N 8. – P.768–782.

176. Seekatz A. M., Bassis C. M., Fogg L., et al. Gut Microbiota and Clinical Features Distinguish Colonization With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae at the Time of Admission to a Long-term Acute Care Hospital // Open Forum Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 5, N 8.

177. Segagni Lusignani L., Presterl E., Zatorska B., et al. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year

(2011-2016) case-control study // Antimicrobial Resistance and Infection Control. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P.1–10.

178. Shields R. K., Clancy C. J., Hao B., et al. Effects of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Subtypes, Extended-Spectrum β-Lactamases, and Porin Mutations on the In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Carbapenem-Resistant K. pneumoniae // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2015. – Vol. 59, N 9. – P.5793.

179. Sikora A., Zahra F. Nosocomial Infections // StatPearls. – 2023. – .

180. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P.801–810.

181. Singh S., Menon V. P., Mohamed Z. U., et al. Implementation and Impact of an Antimicrobial Stewardship Program at a Tertiary Care Center in South India // Open Forum Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 6, N 4.

182. Smith J. T., Lewin C. S. Mechanisms of antimicrobial resistance and implications for epidemiology // Veterinary Microbiology. – 1993. – Vol. 35, N 3–4. – P.233–242.

183. Spera AM E. S. P. P. Emerging antibiotic resistance: carbapenemase-producing enterobacteria. Bad new bugs, still no new drugs. // Infez Med. 2019 Dec 1;27(4):357-364. PMID: 31846984. – 2019. – Vol. 4, . – P.357–364.

184. Stewardson A. J., Marimuthu K., Sengupta S., 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 // The Lancet Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 19, N 6. – P.601–610.

185. Stoclin A., Rotolo F., Hicheri Y., et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients // Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2020. – Vol. 28, N 1. – P.193–200.

186. Stoltidis-Claus C., Rosenberger K. D., Mandraka F., et al. Antimicrobial resistance of clinical Enterobacterales isolates from urine samples, Germany, 2016 to 2021 // Eurosurveillance. – 2023. – Vol. 28, N 19. – P.2200568.

187. Sychev I. N., Ignatenko O. V., Yakovlev S. V., et al. Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной Klebsiella pneumoniae // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Vol. 21, N 1. – P.24–34.

188. Sykes R. B., Matthew M. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 1976. – Vol. 2, N 2. – P.115–157.

189. Tabah A., Buetti N., Staiquly Q., et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study // Intensive care medicine. – 2023. – Vol. 49, N 2. – P.178–190.

190. Tabah A., Buetti N., Staiquly Q., et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study // Intensive Care Medicine. – 2023. – Vol. 49, N 2. – P.178–190.

191. Tabah A., Koulenti D., Laupland K., et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study // Intensive care medicine. – 2012. – Vol. 38, N 12. – P.1930–1945.

192. Tabah A., Koulenti D., Laupland K., et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study // Intensive care medicine. – 2012. – Vol. 38, N 12. – P.1930–1945.

193. Tabah A., Lipman J., Barbier F., et al. Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review // Antibiotics (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 11, N 3.

194. Tabah A., Lipman J., Barbier F., et al. Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review // Antibiotics 2022, Vol. 11, Page 362. – 2022. – Vol. 11, N 3. – P.362.

195. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // The Lancet. Infectious diseases. – 2018. – Vol. 18, N 3. – P.318–327.

196. Tada T., Nhung P. H., Miyoshi-Akiyama T., et al. IMP-51, a novel IMP-type metallo-β-lactamase with increased doripenem- and meropenem-hydrolyzing activities, in a carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa clinical isolate // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2015. – Vol. 59, N 11. – P.7090–7093.

197. Taddei E., Pafundi P. C., Masciocchi C., et al. Epidemiology, time course, and risk factors for hospital-acquired bloodstream infections in a cohort of 14,884 patients before and during the COVID-19 pandemic // Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 55, N 11. – P.776–785.

198. Timler M., Timler W., Bednarz A., et al. Identification and Preliminary Hierarchisation of Selected Risk Factors for Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) Colonisation: A Prospective Study // International Journal of Environmental Research and Public Health 2023, Vol. 20, Page 1960. – 2023. – Vol. 20, N 3. – P.1960.

199. Timofeeva O. G., Polikarpova S. V. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales // Laboratornaya sluzhba. – 2019. – Vol. 8, N 3. – P.14.

200. Timsit J. F., Baleine J., Bernard L., et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit // Annals of intensive care. – 2020. – Vol. 10, N 1.

201. Timsit J. F., Ruppé E., Barbier F., et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, N 2. – P.266–284.

202. Tischendorf J., Avila R. A. De, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobactericeae: A systematic review // American Journal of Infection Control. – 2016. – Vol. 44, N 5. – P.539–543.

203. Torres A., Aznar R., Gatell J. M., et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients // The American review of respiratory disease. – 1990. – Vol. 142, N 3. – P.523–528.

204. Tran G. M., Ho-Le T. P., Ha D. T., et al. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam. // BMC Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P.429–429.

205. Vincent J. L., Bihari D. J., Suter P. M., et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study // JAMA. – 1995. – Vol. 274, N 8. – P.639–644.

206. Vincent J. L., Rello J., Marshall J., et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units // JAMA. – 2009. – Vol. 302, N 21. – P.2323–2329.

207. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M., et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017 // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2020. – Vol. 323, N 15. – P.1478–1487.

208. Vita E. De, Angelis L. De, Arzilli G., et al. Investigating Resistance to Carbapenems in Enterobacterales: A Descriptive Epidemiological Study of 2021 Screening in an Italian Teaching Hospital // Pathogens 2023, Vol. 12, Page 1140. – 2023. – Vol. 12, N 9. – P.1140.

209. Vogelaers D., Blot S., Berge A. Van den, Montravers P. Antimicrobial lessons from a large observational cohort on intra-abdominal infections in intensive care units // Drugs. – 2021. – Vol. 81, N 9. – P.1065–1078.

210. Wagenlehner F. M. E., Naber K. G. Hospital-acquired urinary tract infections // The Journal of hospital infection. – 2000. – Vol. 46, N 3. – P.171–181.

211. Walther-Rasmussen J., Høiby N. OXA-type carbapenemases // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2006. – Vol. 57, N 3. – P.373–383.

212. Wang Y., Batra A., Schulenburg H., Dagan T. Gene sharing among plasmids and chromosomes reveals barriers for antibiotic resistance gene transfer // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2022. – Vol. 377, N 1842.
213. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1991. – Vol. 35, N 1. – P.147–151.
214. Wei W. J., Yang H. F., Ye Y., Li J. Bin New Delhi Metallo-β-Lactamase-Mediated Carbapenem Resistance: Origin, Diagnosis, Treatment and Public Health Concern // Chinese Medical Journal. – 2015. – Vol. 128, N 14. – P.1969.
215. Woodford N., Tierno P. M., Young K., et al. Outbreak of Klebsiella pneumoniae producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2004. – Vol. 48, N 12. – P.4793–4799.
216. Wu Y. Le, Hu X. Q., Wu D. Q., et al. Prevalence and risk factors for colonisation and infection with carbapenem-resistant Enterobacterales in intensive care units: A prospective multicentre study // Intensive and Critical Care Nursing. – 2023. – Vol. 79, . – P.103491.
217. Yi J., Kim K. H. Identification and infection control of carbapenem-resistant Enterobacterales in intensive care units // Acute and Critical Care. – 2021. – Vol. 36, N 3. – P.175–184.
218. Yong D., Toleman M. A., Giske C. G., et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, N 12. – P.5046–5054.
219. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. – 2024. – .